ELEKTROENCEPHALOGRAPHISCHE STUDIEN BEI ENDOGENEN PSYCHOSEN UND DEREN BEHANDLUNG MIT PSYCHOTROPEN MEDIKAMENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PENTOTHAL-ELEKTROENCEPHALOGRAMMS

Von

Priv. Doz. Dr. med. M. Turan ITIL

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0051

ELEKTROENCEPHALOGRAPHISCHE STUDIEN BEI ENDOGENEN PSYCHOSEN UND DEREN BEHANDLUNG MIT PSYCHOTROPEN MEDIKAMENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PENTOTHAL-ELEKTROENCEPHALOGRAMMS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Priv. Doz. Dr. med. M. Turan ITIL

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages sind Photokopien und verfielfältigungen verboten.

Ahmet Sait Matbaası, ISTANBUL 1963
Printed in Turkey

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	ERGEBNISSE DER PSYCHIATRISCHEN EEG-FORSCHUNG	12
	1.) EEG-Veränderungen bei «psychischen» Vorgängen	12
	2.) EEG-Veränderungen bei endogenen Psychosen	14
	A) EEG-Befunde bei schizophrenen Psychosen	14
	B) EEG-Befunde bei manisch-depressiv Erkrankten	16
III.	EEG-VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER BEHANDLUNG PSYCHOTISCH ERKRANKTER	17
	1.) EEG-Veränderungen bei Elektroschock	17
	A) EEG-Veränderungen während eines Krampfanfalles	17
	B) EEG-Veränderungen im Verlauf und nach Elektroschockbehandlung	19
	C) Die Beziehung der EEG-Veränderung zum Behandlungseffekt nach Elektroschocktherapie	20
	2.) EEG-Veränderungen bei der Insulintherapie	21
	A) EEG-Veränderungen bei der Hypoglykämie und während eines Insulinkomas	21
	B) EEG-Veränderungen während der Insulinschockbehandlung und nach mehreren Insulinkomas	22
	C) Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach Insulinschockbehandlung und therapeutischem Effekt	22
	3.) EEG-Veränderungen beim Cardiazolschock	22
	A) EEG-Veränderungen während eines Cardiazolkrampfanfalles	22
	B) EEG-Veränderungen nach laufender Cardiazolschockbehandlung	23
	C) Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach Cardiazolschockbehandlung und Behandlungseffekt	24

Seite

4.) EEG-Veränderungen während der medikamentösen Therapie der Psychosen 24
A) EEG-Veränderungen nach einmaligen intravenösen Gaben von psychotropen Medikamenten 25
B) EEG-Veränderungen nach längerer Einnahme von psychotropen Medikamenten 28
C) Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach medikamentöser Behandlung und Behandlungseffekt 30

IV. UNTERSUCHUNGEN IM ELEKTROENCEPHALOGRAMM NACH DER PENTOTHAL-METHODIK 31
1.) Material 31
2.) Methode 31
3.) Ergebnisse 37
A) Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des Pentothal-EEGs während der medikamentösen Behandlung und der «substanzeigenen» Wirkung 37
B) Zusammenhänge zwischen den Veränderungen im Ruhe-EEG und denen im Pentothal-EEG während der medikamentösen Behandlung 41
C) Zusammenhänge zwischen der Art der Erkrankung und den Veränderungen des Pentothal EEGs **vor** der medikamentösen Behandlung 47
D) Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Stadien im Pentothal-EEG und den therapeutischen Resultaten **während** der medikamentösen Behandlung 50
a) Das Verhalten der beta-Aktivität 50
b) Das Verhalten der delta-Aktivität 52
c) Das Verhalten des postnarkotischen Schlafes 52
d) Zusammenfassung 56

V. BESPRECHUNG 58

VI. ZUSAMMENFASSUNG 66
LITERATUR I - XIV

I. EINLEITUNG.

Obwohl das Interesse an psychophysischen Zusammenhängen den Jenaer Psychiater BERGER zur Entwicklung des Elektroencephalogramms (EEG) beim Menschen führte und er durch seine Untersuchungen bewiesen hat, daß physiologische Prozesse im menschlichen Cortex den psychischen Vorgängen eindeutig zugeordnet sind (BERGER, 1932), hat man bis heute keine pathognomonischen EEG-Veränderungen für die endogenen Psychosen feststellen können. Das EEG, das in seiner Art bisher «die einzige Methode zur Registrierung der Hirntätigkeit ist» (JUNG, 1953), hat bei der Erforschung physiologischer Vorgänge seine Grenzen. Durch das Ableiten von der Kopfhaut kann nur die synchonisierte elektrische Aktivität größerer Nervenzellgebiete an der Oberfläche der Hirnrinde erfaßt werden. Bei der allgemein üblichen elektroencephalographischen Ableitungsmethode spiegelt jede EEG-Kurve das Resultat einer Unzahl von Einzelvorgängen im Gehirn wider. Ableitungen von einzelnen Neuronen mit Mikroelektroden haben gezeigt, daß die im EEG aufgenommenen Vorgänge nur einem Teil der im Zentralnervensystem (ZNS) ablaufenden Erregungsprozesse entsprechen (JASPER, 1961). Beschaffenheit und Gesetzmäßigkeit der Zusammenhänge zwischen der durch die Mikroelektroden abgeleiteten einzelnen Neuronenaktivität (Mikrorhythmen) und den im EEG nachweisbaren Makrorhythmen sind bisher noch nicht zu klären. Als weiteres komplizierendes Moment kommt hinzu, daß die EEG-Kurve nicht einmal das wiedergibt, was am einzelnen Ableitungspunkt geschieht, sondern vielmehr das Resultat der Vorgänge ist, die sich an oder zwischen zwei benachbarten Ableitungspunkten abspielen. Mathematisch gesehen stellt das gewöhnlich aufgezeichnete EEG eine äußerst komplexe Kurve dar, die praktisch nicht analysierbar ist. Alle möglichen Frequenzen und Spannungen sind darin unentwirrbar vermischt (DE LATIL, 1962).

Für die psychiatrische EEG-Forschung fehlen uns, abgesehen von der obengenannten methodischen Unzulänglichkeit, auch noch grundlegende Erkenntnisse über die Aetiologie und Pathophysiologie der Psychosen. Die biochemischen und neurophysiologischen Grundlagen der Psychosen sind bisher noch nicht erfaßt worden (SCHREBER, 1955). Trotz zahlreicher Untersuchungen gelang es keinem Forscher, eine chemische oder physi-

kalische Ursache für das herauszuarbeiten, was den eigentlichen Kern der psychotischen Abnormität ausmacht (BLEULER, 1954; RIEBELING, 1957, 1959). Auch heute können wir noch keine definitive und allgemeingültige Aussage über das Wesen der Psychose machen. Dies gelingt nicht einmal bei den exogenen Psychosen (BONHOEFFER, 1910), deren auslösende Ursachen uns bekannt sind (z.B. Delir bei fieberhaften Erkrankungen, Alkohol oder nach verschiedenen Intoxikationen). Obwohl damit im Einzelfall ein bestimmter Vorgang als wesentlich ursächliche Bedingung erfaßt wird, sind wir nicht in der Lage zu sagen, warum der eine Mensch wesentlich anders reagiert als der andere oder weshalb das Delir so und nicht anders verläuft.

Nicht zuletzt beruht die Unzulänglichkeit der Anwendung des EEGs in der Psychiatrie auch auf der Schwierigkeit, eine Ableitung bei psychotisch Erkrankten wegen der häufig bestehenden psychomotorischen Unruhe und Uneinsichtigkeit durchzuführen.

Trotzdem noch keine umfassenden systematischen Untersuchungsreihen vorlagen, wurde immer wieder versucht, das EEG mit psychiatrischen Krankheitszuständen und –verläufen in Beziehung zu setzen, von der Vermutung ausgehend, daß eine seelische Erkrankung sich in einer neuronalen Funktionstörung widerspiegeln kann und diese Veränderungen und Funktionsanomalien der Neuronen die Grundlage für Geisteskrankheiten bilden könnten.

Schon zu Beginn der psychiatrischen EEG-Forschung gelangte man zu der Feststellung, daß ausgesprochen «exogene Psychosen» im Vergleich zu «endogenen Psychosen» verschiedenartige, vor allem aber in der Ausprägung unterschiedlich abnorme EEG-Veränderungen aufweisen. Man fand bei «exogenen Psychosen» je nach ihrer somatischen Ursache und abhängig vom Zeitpunkt der Ableitung während des Krankheitsverlaufes pathologische Hirnstrombilder verschiedener Ausprägung (Allgemeinveränderung, dysrhythmische Störungen, Krampfpotentiale etc.). Diese Veränderungen sind wohl primär nicht auf die Psychose als solche zurückzuführen. Klinisch-elektroencephalographische Untersuchungen zeigen bei verschiedenen amentiell-deliranten Bildern, die durch körperliche Krankheit ausgelöst (GIBBS, GIBBS und LENNOX, 1937; ROMANO und ENGEL, 1944; ENGEL und ROSENBAUM, 1945) oder experimentell erzeugt wurden (FLÜGEL und ITIL, 1961a), daß unabhängig von der Ursache des «konfusionellen Syndroms» und den individuellen Faktoren einige typische EEG-Veränderungen (charakteristische Dissolution der Wachaktivität mit Desorganisation des Ruhe-EEGs, ENGEL und ROMANO, 1944) auftreten, die klinisch lediglich mit dämpfenden bzw. stimulierenden Vorgängen in Beziehung stehen (FLÜGEL und ITIL, 1962).

Die Tatsache, daß endogene Psychosen im Vergleich zu exogenen wesentlich seltener pathologische EEG-Kurven aufweisen und schwer pathologische Befunde doch «unspezifisch» und meist auf exogene Schä-

digungen (frühkindliche Hirnschädigungen, Schockbehandlung etc.) zurückzuführen sind und zwischen dem pathologischen EEG und der «Psychose» als solcher keine eindeutigen Korrelationen bestehen, machte es notwendig, in den hirnelektrischen Kurven der endogenen Psychosen nach anderen Kriterien zu suchen und das EEG nach anderen Gesichtspunkten auszuwerten als das der «organisch» Erkrankten. Danach ging man von der Arbeitshypothese aus, hirnelektrische Phänomene, die auch dem Grenzbereich des «Normalen» angehören können, als Hinweis auf eine «biologisch-organische Abartigkeit» des ZNS anzusehen (HEINES, 1953). LENNOX et al. (1940) sprachen von einer «hereditären» Dysrhythmie und WILLIAMS (1941) formulierte eine Theorie der «allgemeinen Signifikanz», wonach ein Grenzbefund (leicht abnormes EEG) bei einem im übrigen gesunden Menschen als ein Hinweis auf eine «angeborene Abnormität» des ZNS zu betrachten sei.

Es ist das Verdienst von DAVIS (1940), der als erster versuchte, die hirnelektrischen Kurven vom schizophren Erkrankten nicht nur nach den üblichen Gesichtspunkten als «pathologisch» oder «normal» zu bezeichnen, sondern sie auch nach «morphologischen» Kriterien zu analysieren. DAVIS stellte dadurch fest, daß ein großer Teil der Schizophrenen (61%) niederamplitudige, desorganisierte, beschleunigte EEG, eine sogenannte «choppy activity» zeigen. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß schizophrene Patienten im Vergleich zu «normalen», vor allem aber zu manisch-depressiv Erkrankten eine signifikant vermehrte «choppy» —Aktivität bzw. verminderte alpha-Ausprägung erkennen lassen. Obwohl man weiß, daß die «choppy» —Aktivität für Schizophrene nicht «spezifisch» sein kann, da viele «Normale» auch solche EEG-Veränderungen haben und umgekehrt nicht alle schizophrene Patienten ein niedergespanntes, desorganisiertes, beschleunigtes EEG aufweisen, hat dieser Befund besonders in den letzten Jahren in der Schizophrenieforschung — wir werden später ausführlich darauf eingehen — bezüglich der Pathophysiologie, Psychopathologie und Therapie große Bedeutung gewonnen.

Als weitere wichtige morphologische Veränderungen im EEG der endogenen Psychosen sind bei manchen episodär auftretenden «schizoformen Bildern» Spitzen (spikes), steile Potentiale (sharp waves) und Spitzenwellenkomplexe, bei manchen katatonen Schüben hochamplitudige, rhythmisierte 6/sec. Wellen und bei endogenen Depressionen eine stärkere alpha-Ausprägung aufzuführen.

Größere Bedeutung gewann das EEG beim Studium der Verläufe von endogenen Psychosen. Man beobachtet häufig Veränderung der Frequenz, der Amplitude und eine Zu— oder Abnahme der Synchronisation, sowie der Rhythmisierung beim Übergaung von der depressiven zur manischen Phase oder umgekehrt im Rahmen der zirkulären Erkrankungen.

Als sehr wertvoll hat sich besonders das Studium der EEG-Veränderungen **während** der Behandlung der Psychosen erwiesen (JUNG, 1953).

Es konnten sowohl die während der Schockbehandlung (Elektrokrampf, Insulin, Cardiazol) als auch die bei der modernen medikamentösen Therapie auftretenden EEG-Veränderungen mit dem klinischen Verlauf und der Prognose der Zustandsbilder korreliert werden.

Die relative Ergebnislosigkeit bei der Anwendung des EEGs in der Psychiatrie führte man zum Teil auch auf die Ableitungstechnik beim «ruhenden Patienten» zurück (Ruhe-EEG), da ja bekanntlich das Wesentliche der Psychose in dem abnormen Verhalten auf äußere und innere Reize zu Tage tritt. Um die Ergebnisse zu erweitern und die Resultate fruchtbarer zu machen, wandte man deshalb in der psychiatrischen EEG-Forschung die sogenannte «funktionelle Elektroencephalographie» (Belastungs-EEG) (LIBERSON et al., 1943) an. Unter einem funktionellen Elektroencephalogramm versteht man im Prinzip die Untersuchung der bioelektrischen Aktivität während oder nach absichtlich hervorgerufener Veränderung der cerebralen Funktionen. Man erzeugt diese Veränderungen durch experimentelle, kontrollierbare physiologische oder psychologische Belastungen und studiert die daraufhin erfolgenden Reaktionen, z.B. auf die atmungsbedingte Alkalosis, die Veränderungen des Blutzuckerspiegels und der Sauerstoffspannung sowie die mannigfachen Antworten des alpha-Rhythmus auf visuellen Reiz unter den Bedingungen des Wachseins und Schlafens.

Die mit dieser Methode gewonnenen Befunde sind als beweiskräftig anzusehen, wenn der elektroencephalographische Ablauf der künstlich erzeugten Änderungen bekannt ist, wiederholbar ist, die Abweichungen erkannt und alle Vorgänge streng kontrolliert werden können (HILL, 1950).

Im Rahmen der funktionellen Elektroencephalographie wurden die EEG-Veränderungen bei schizophren Erkrankten während der Hypokapni-Alkalose bei der Hyperventilation (RUBIN und TURNER, 1942 a; GIBBS und LENNOX, 1944; u.a.) untersucht und unterschiedliche Werte gegenüber normalen Kontrollgruppen festgestellt. Auch die Untersuchungen unter Cardiazol— und Insulinbelastungen zeigten, daß man bei psychotisch Erkrankten im Vergleich zu Normalen höhere Dosen von Cardiazol und Insulin anwenden muß, um überhaupt Veränderungen im EEG hervorrufen zu können (veränderte Schwellenwerte) (RUBIN und TURNER, 1942 b). Das Fehlen der langsamen Wellen bis in die hypoglykämischen Stadien wurde für die katatonen Patienten als charakteristisch beschrieben (RICHTER, 1957). Man fand auch veränderte Reagibilität auf Sinnesreize bei psychotisch Erkrankten im Vergleich zu Normalen (LIBERSON, 1945 a; MAC MAHON und WALTER, 1938).

Auch der Schlaf wird als Belastungsmethode für die funktionelle Elektroencephalographie in der Psychiatrie sehr häufig angewandt. Das Studium des «pharmakologisch induzierten» Schlafes bei Psychosen im EEG wurde zum ersten Mal von RUBIN et al. (1942) aufgenommen. COHN

und KATZENELBOGEN (1943) fanden bei «stuporösen Patienten» keine signifikanten Unterschiede, mögen sie auf Sodiumamytal im EEG Veränderungen aufweisen oder nicht. Auch BRAZIER und FINESINGER (1945) fanden nach iv-Gaben von Na-Amytal, Na-Pentobarbital, Na-Pentothal keine Korrelation zwischen den Schlaf-EEG-Veränderungen und der klinischen Diagnose oder irgendwelchen spezifischen Symptomen bei psychiatrischen Patienten. SHAGASS (1954) versuchte, die im EEG festgestellte «Beruhigungsschwelle» nach iv-Na-Amytalgaben mit der klinisch vermuteten «psychischen Spannung» zu korrelieren. Er fand bei «Psychoneurosen» eine gute, bei Psychosen dagegen eine nicht so hohe Korrelation.

Es wurden auch große systematische Reihenuntersuchungen bei Psychosen im physiologischen und pharmakologischen Schlaf durchgeführt (LIBERSON, 1945 b; LYKETSOS et al., 1953; u.a.). GIBBS und GIBBS (1961) beobachteten, daß psychotische Patienten im Schlaf (meist nach peroralen oder im-Barbituratgaben) den anderen Patienten (neurologische Fälle) gegenüber sehr häufig sogenannte «mitten patterns» («fausthandschuhartige» Wellenformen) aufweisen. Sie stellten an einem Material von über 10 000 Schlaf-EEG derartige Wellenformationen bei Normalen in nur 3%, bei Epileptikern ohne psychotische Episoden in 3%, bei Epileptikern mit psychotischen Störungen in 42% und bei Psychosen in 35% fest. Nach diesen Autoren finden sich «mitten patterns» im Schlaf-EEG bei schizophren Erkrankten in 40% und bei manisch-depressiv Erkrankten in nur 25% der Fälle.

GOLDMAN (1959, 1960) fand, daß nach Pentothalinjektion bei Schizophrenen im Vergleich zu Normalen eine deutlich vermehrte schnelle beta-Aktivität auftritt. Auch ULETT et al. (1960) bestätigten mittels eines Frequenzanalysators die Zunahme der beta-Aktivität bei Schizophrenen nach Pentothalinjektion.

Ausgehend von den Erfolgen der Anwendung des EEGs im Laufe der Behandlung der Psychosen einerseits und der Bedeutung des Schlaf-EEGs bei Psychosen andererseits wurde die funktionelle Elektroencephalographie mit Schlafbelastung auch während der Behandlung von Psychosen betrieben. HOAGLAND et al. (1946), GOTTLIEB et al. (1947), ROTH (1951) und ROTH et al. (1957) haben die Veränderungen des elektroencephalographischen Schlafes (nach iv-Na-Amytal bzw. Pentothalgaben) während der Elektroschock— und Insulinbehandlungen systematisch studiert. HOAGLAND et al. (1946), GOTTLIEB et al. (1947) und SCHIMAZONO et al. (1953) widmeten sich hauptsächlich dem Verhalten der schnellen Aktivität. RUBIN et al. (1942) wiesen auf die Korrelation zwischen der Verminderung der prozentualen beta-Aktivität nach Na-Amytal und dem therapeutischen Erfolg hin. (Ähnliche Resultate auch von SCHIMAZONO et al., 1953, nach Insulinbehandlung).

ROTH (1951) hielt die Veränderung des delta-Indexes nach Pentothal

für sehr bedeutungsvoll und stellte fest, daß der Ablauf des Pentothal-EEGs während der Elektroschockbehandlung im Vergleich zu dem vor der Behandlung verändert wird. Er fand weiterhin, daß diese Veränderungen (fronto-praecentral betonte hochamplitudige rhythmisierte langsame delta-Wellen) in den meisten Fällen zu einem Zeitpunkt auftreten, an dem im Ruhe-EEG keine Veränderungen sichtbar sind. ROTH konnte auch Zusammenhänge zwischen diesen, unter der Elektroschockbehandlung auftretenden Veränderungen im elektroencephalographischen Pentothal-ablauf und guten klinischen Resultaten erkennen. Ähnliche Untersuchungen, die von SCHIMAZONO et al. (1953) sowohl während der Insulin als auch Elektroschockbehandlung vorgenommen wurden, brachten analoge Ergebnisse.

Seit der Entdeckung und Entwicklung der verschiedenen Pharmaka als psychisch wirksame Substanzen (psychotrope Drogen bzw. Neuroleptica), die nach experimentell-pharmakologischen (COURVOISIER et al., 1953; HEIM und FRODL, 1954; DECOURT, 1955; WIRTH et al., 1958; u.a.) und —neurophysiologischen (RINALDI, 1956; BRADLEY, 1957; MONNIER, 1957; u.a.) Untersuchungen einen eindeutig zentral-nervösen Effekt besitzen, haben wir uns mit den Veränderungen des EEGs während der medikamentösen Behandlung der Psychosen beschäftigt. Ausgehend von den alten Erfahrungen, daß die Ableitung eines EEGs im Schlafzustand uns zusätzliche Einblicke in das funktionale Hirngeschehen ermöglicht (ROTH, 1951; EY et al., 1956; u.a.), und unter Berücksichtigung, daß zwischen Schlaf und Psychose gewisse Analogien vorhanden sind (EY, 1948), beide Zustände den Ausdruck besonderer dissolutiver Vorgänge im ZNS darstellen (JACKSON, 1884) und die somatischen Vorgänge der Psychosen sowie der zentrale Mechanismus des Schlafvorganges sich in benachbarten Hirnarealen (KLEIST, 1934, 1957; DELAY, 1946; HESS, 1948, 1954; EWALD, 1950, 1957) und verwandten Funktionssystemen abspielen (ROTH, 1951; u.a.), haben wir das Studium der EEG-Veränderungen **während** der medikamentösen Behandlung der Psychosen im Schlafzustand als wertvoll angesehen. Als beste Methode erwies sich der «pharmakologisch induzierte» Schlafzustand und zwar durch iv-Pentothalinjektion. Der «Pentothalschlaf» wurde deshalb gewählt, weil aufgrund der ausgedehnten Untersuchungen von GIBBS und MALTBY (1943), BRAZIER und FINESINGER (1945), SCHIMAZONO et al. (1953), SCHNEIDER und Mitarbeitern (1952, 1954, 1956) die EEG-Veränderungen nach Pentothalinjektion in ihrem charakteristischen Verlauf bekannt und der Wirkungsmechanismus weitgehend erforscht ist. Bei konstanten Zeit/Dosis-Verhältnissen bleibt die Dauer der einzelnen EEG-Stadien nach Pentothal bei gleichen Personen konstant. Das gesetzmäßige Auftreten verschiedener charakteristischer Stadien im EEG nach Pentothalinjektion ließ einen Indikator erhoffen, an dem sich Veränderungen durch therapeutische Mittel ablesen lassen, die nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ erfaßbar sind.

Die vorliegende Arbait stellt die Ergebnisse von EEG-Untersuchungsreihen nach Pentothalinjektionen dar, die vor und während der medikamentösen Behandlung bei psychotisch Erkrankten durchgeführt wurden.

Für die Besprechung der Ergebnisse unserer Untersuchungen halten wir es für angebracht, die wichtigsten Befunde der psychiatrischen EEG-Forschung, welche unser Thema berühren, in kurzer Zusammenfassung darzustellen.

II. ERGEBNISSE DER PSYCHIATRISCHEN EEG- FORSCHUNG

1.) EEG-Veränderungen bei «psychischen» Vorgängen.

Zusammenhänge zwischen gewissen «momentanen» psychischen Vorgängen und «passageren» Veränderungen des EEGs können experimentell verhältnismäßig einfach dargestellt werden, vorausgesetzt, daß die Versuchspersonen einen relativ gut ausgeprägten alpha-Rhythmus besitzen und eine Versuchssituation geschaffen wird, in welcher «psychisch» etwas geschieht. Das hierzu geläufigste Experiment ist, die Versuchspersonen während der EEG-Ableitung die Augen aufmachen zu lassen. Dadurch tritt im Hirnstrombild eine Blockierung des alpha-Rhythmus ein. Die Ursache des Blockierungseffektes ist einmal der optische Reiz, der, ähnlich wie andere sensorische Reize, eine Hemmung des alpha-Rhythmus verursacht. Zum andern ist nach experimentellen Untersuchungen eindeutig erwiesen, daß für die Blockierung des alpha-Rhythmus die Zuwendung der Aufmerksamkeit (JASPER und CRUIKSHAUK, 1937; TRAVIS und HALL, 1938) und die optische Wahrnehmung (ADRIAN und MATTHEWS, 1934) eine große Rolle spielen.

Wie Sinnesempfindungen und Wahrnehmungen, beeinträchtigen auch visuelle Vorstellungen und gezielte Denkabläufe die bioelektrische Aktivität des Gehirns ebenfalls mit einem Blockierungseffekt des alpha-Rhythmus (OSTOW, 1950; WALSCH, 1953; u.a.). Wenn die unterschwelligen sensorischen Reize, vor allem aber akustische und taktile Reize bei ihrer Anwendung einen «Überraschungs»-charakter besitzen, und die Versuchspersonen dabei erschrecken, wird der alpha-Rhythmus ausgeprägter beeinflußt. Auch das alleinige Auftreten von Affekten wie Aufregung und Schreck haben die Blockierung des alpha-Rhythmus zur Folge (JASPER und CRUIKSHAUK, 1937; COHN, 1946; MONNIER, 1950). Während langanhaltender emotioneller Vorgänge wurden bei Erwachsenen keine typischen EEG-Veränderungen festgestellt (HILL, 1952). Auch die von HOAGLAND et al. (1938) angeblich beobachtete Zunahme des «delta-Indexes» während emotioneller Erregungen wurde nicht allgemein bestätigt. Nur bei Kindern wird eine Zunahme der delta-Aktivität bei Gemütsbewegungen oft beschrieben, (HILL, 1952).

Um Zusammenhänge zwischen bestimmten psychologischen Typen und besonderen EEG-Merkmalen zu finden, hat man große Reihenuntersuchungen angestellt. Die methodischen Bestrebungen von bekannten psy-

chologisch-konstitutionellen Typen ausgehend hierfür charakteristische EEG-Korrelate zu finden, waren weniger erfolgreich als diejenigen, bestimmten EEG-Mustern besondere psychologische Persönlichkeitscharakteristiken zuzuordnen (MÜLLER, 1959). Die von LEMERE (1936) beschriebene Beobachtung, daß die Cyclothymie bzw. Extraversion mit «gut ausgeprägtem alpha-Rhythmus» und die Schizothymie bzw. Introversion mit «schlecht ausgeprägtem alpha-Rhythmus» korreliert, konnte von anderen Autoren nur bedingt (GOTTLOBER, 1938) oder überhaupt nicht bestätigt werden (HENRY und KNOTT, 1941).

Ausgehend von bestimmten EEG-Merkmalen, wurden von verschiedenen Untersuchern (SAUL et al., 1949; GASTAUT, 1949; KENNARD und SCHWARTZMANN, 1956) drei Haupt-EEG-Typen herausgearbeitet, die mit bestimmten Charaktereigenschaften in Beziehung gebracht werden konnten :

a) EEG vom alpha-Typ :
Personen, die einen hohen alpha-Index haben, sind meist «passive» Persönlichkeiten.

b) EEG vom beta-Typ :
Typen, welche eine Grundaktivität von flachen beta-Wellen besitzen, zeigen ausgesprochen aktive, strebsame Charaktereigenschaften.

c) EEG vom frequenz-labil-dysrhythmischen Typ :
Personen, die aggressive, anspruchsvolle Charakterzüge besitzen.

Dieses von SAUL und Mitarbeitern (1949) ausgearbeitete Schema wurde in großen Zügen allgemein anerkannt.

Echte Beziehungen zwischen EEG und Intelligenz wurden nur bei Kindern festgestellt. Geistig rückständige Kinder weisen im Vergleich zu gleichaltrigen normal entwickelten ein Deficit des occipitalen alpha-Indexes auf (SCHÜTZ und MÜLLER-LIMMROTH, 1952). Bei jungen Menschen und Erwachsenen waren keine echten Korrelationen zwischen Hirnstrombild und Intelligenzgrad nachweisbar (SOLOMON et al., 1944; JASPER, 1937; SHAGASS, 1946).

Bei verhaltensgestörten Kindern und Jugendlichen sowie bei sogenannten «psychopathischen Persönlichkeiten» fanden sich abnorme EEG in höherer Prozentzahl (Tabelle 1).

Name des Autors:	Abnorme EEG in %:
JASPER , SOLOMON und BRADLEY (1938)	71
HILL und WATTERSON (1942)	65
HÖNKE, STRÖMGREN und ZAHL (1949)	35
FORSSMANN und FREY (1953)	39

Tabelle 1.

2.) EEG-Veränderungen bei endogenen Psychosen.

Schon zu Beginn der elektroencephalographischen Forschung waren im Rahmen der endogenen Psychosen zwischen schizophren Erkrankten und manisch-depressiven oft unterschiedliche Hirnstrombilder beobachtet worden (BERGER, 1931, 1933; LEMERE, 1938, 1941).

A. EEG-Befunde bei schizophrenen Psychosen.

Zwischen schizophren Erkrankten und Vergleichsgruppen seelisch Gesunder lassen sich statistisch-signifikante EEG-Unterschiede erkennen (FINLEY und CAMPBELL, 1941; HILL, 1952; CHAMBERLAIN und RUSSEL, 1952). GREENBLATT (1944), ELLINGSON (1954) fanden in ihrem Material schizophrener Patienten, verglichen mit einer Versuchsgruppe normaler Menschen von GIBBS und GIBBS (1941), einen hohen Prozentsatz abnormer EEG-Bilder (allgemeine Veränderun und Dysrhythmie).

Nach verschiedenen Untersuchern schwanken die abnormen EEG-Bilder bei schizophrenen Patienten zwischen 27 und 60% (Tabelle 2).

Name des Autors:	Abnorme EEG in %:
FINLEY und CAMPBELL (1941)	28
LIBERSON (1945)	27
HILL (1952)	41
KENNARD und LEVY (1942)	60
CHAMBERLAIN und RUSSEL (1952)	44

Tabelle 2.

Neben der allgemeinen Veränderung und Dysrhythmie zeigten die abnormen EEG hochamplitudige schnelle Wellen (FINLEY, 1944), paroxysmale langsame Entladungen (OSTOW und OSTOW, 1946), sichere Krampfpotentiale in Form von spikes und waves (HILL, 1956) und krampfpotentialähnliche Abläufe (langsame Ausbrüche, Spitzenwellen und monophasische steile Wellen). Die Feststellung der Krampfpotentiale im EEG schizophrener Patienten löste eine Diskussion über die Beziehung zwischen Schizophrenie und Epilepsie aus, die schon seit KRAEPELIN geführt wird. GIBBS et al. (1938) einerseits und JASPER et al. (1939) andererseits stellten gewisse Analogien zwischen den «hirnelektrischen Mustern», der psychomotorischen Epilepsie und Schizophrenie fest. HILL (1952) fand vor allem bei katatonieformen Schizophrenien eine vermehrt epileptische Aktivität. Besonders bei Hebephrenie (KENNARD und LEVY, 1952) und Katatonie (LIBERSON, 1945) wurde im Vergleich zu dementia simplex und paranoiden Formen der Schizophrenie eine höhere Prozentzahl pathologischer EEG gefunden. Es wurde oft das Auftreten von langsamen Wellen (hochamplitudige frontal oder occipital 6/sec. Rhythmen) und steilen, spitzen Abläufen während katatoner Schübe registriert (MAC MAHON und WALTER, 1938; DAVIS und DAVIS, 1939; BONKALO et al., 1955;

u.a.). Andere Untersucher fanden jedoch bei schizophren Erkrankten keine epileptischen Potentiale (HOCH, 1943). Abnorme EEG-Veränderungen im Sinne der Verlangsamung und Dysrhythmie sowie Krampfpotentiale bei Schizophrenie (MAC MAHON und WALTER, 1938; COLONY und WILLIS, 1956) führte man in vielen Fällen auf eine vorhandene Hirnschädigung oder auf die Folgen einer eingreifenden Behandlung (Elektro—, Insulin— oder Cardiazolschock) zurück, und lehnte das Vorkommen sicherer pathologisch verwertbarer EEG-Veränderungen bei «echten» schizophrenen Syndromen ab (HILL, 1957; KENNARD und LEVY, 1952; HURST, 1952; KAMMERER et al., 1955). HOCH (1951) stellte in Fällen mit pathologischen EEG-Kurven neurologische Ausfälle fest, BORENSTEIN et al. (1957) pathologische pneumoencephalographische Befunde, KENNARD und LEVY (1952), HILL (1956) et al. Reifungsstörungen (delayed maturation).

Der Versuch, bestimmte EEG-«pattern» mit der Schizophrenie in Beziehung zu setzen, war erfolgreicher als Zusammenhänge zwischen streng pathologischen Befunden und schizophrenen Erkrankungen zu suchen. Schon DAVIS hat bei seinen Untersuchungen (1939, 1940, 1942) die schizophrenen Syndrome nach ihren elektroencephalographischen Mustern in drei Gruppen eingeteilt :

I. Schizophrene mit normalem EEG,
II. Schizophrene mit dysrhythmischen Veränderungen,
III. Schizophrene mit «choppy»-Aktivität.

Zur zweiten Gruppe gehören Patienten, die klinisch exogen anmutende psychotische Bilder, Bewußtseinsstörungen und «epileptiforme» Attacken zeigten. Diese Veränderungen führte DAVIS auf exogene Ursachen wie frühkindliche Hirnschädigungen, konvulsive Behandlung oder aber auch epileptische Konstitution zurück.

In die Gruppe III ordnete er die Patienten ein, die eine desorganisierte, niedergespannte, schnelle (ca. 20 - 50/sec.) Aktivität im EEG (choppy activity) zeigten. Diese Bilder, die nach allgemein anerkannten elektroencephalographischen Kriterien durchaus noch im Rahmen des «normalen» EEGs zu beurteilen sind, wiesen Ähnlichkeiten mit den EEG bei manchen grob-cerebralen Hirnschädigungen auf, wie sie WALTER (1942) z.B. bei Psychosen mit hirnatrophischen Prozessen festgestellt hat.

Die von DAVIS bei Schizophrenen in hoher Prozentzahl gefundene niedergespannte, desorganisierte schnelle Wellen-aktivität wurde schon von BERGER beobachtet. BERGERs Beschreibung (1931), daß schizophren Erkrankte eine verminderte alpha-Ausprägung besitzen, wurde auch von LEMERE (1936) bestätigt.

Obwohl die «choppy»-Aktivität von vielen Untersuchern bei schizophren Erkrankten häufig festgestellt wurde (DAVIS, 1940: 61%; HURST,

1952: 60%; GASTAUT et al., 1955: 50-60%; u.a.), hat man ihre «Spezifität» (DAVIS) für schizophrene Syndrome nicht allgemein anerkannt (BORENSTEIN et al., 1957). Es steht jedoch fest, daß das Auftreten der desorganisierten, niedervoltagigen schnellen EEG bei schizophrenen Psychosen weit höher liegt als bei anderen Psychosen. Ebenso steht fest, daß schizophrenieähnliche Störungsbilder («schizophrenia like symptoms», RINKEL et al., 1952), die durch sogenannte halluzinogene Substanzen (d-Lysergicaciddiäthylamid, Bufotenin, Mescalin etc.) bei Gesunden experimentell erzeugt werden können, im EEG mit der Auflösung und Verminderung des alpha-Rhythmus und dem Auftreten von niedervoltagigen desynchronen Aktivitätsformen, also analog der «choppy activity», einhergehen (WIKLER, 1954; DENBER und MERLIS, 1955; DENBER, 1955; FINK, 1959; SHIRAHASHI, 1960).

Auch die durch direkte Ableitungen von den subcorticalen Hirnarealen (SHINNERS et al., 1949; WILLIAMS und PARSONS-SMITH, 1951; BIEKFORD et al., 1953; SEM-JACOBSEN et al., 1955; HEATH, 1958), bei schizophrenen Syndromen festgestellten Befunde (Spitzen oder Spitzen und Wellen im Thalamus, WYCIS et al., 1949; Ausbrüche schneller synchroner Wellen im Frontal-Parietal— und Temporallappen, SEM-JACOBSEN et al., 1956; paroxysmale langsame Entladungen in der Tiefe des Frontallappens, SEM-JACOBSEN, 1955) brachten für die Klärung der biologischen Vorgänge der Schizophrenie ebenfalls keine wesentlichen Erkenntnisse.

B. EEG-Befunde bei manisch-depressiv Erkrankten.

DAVIS (1941) fand bei seinen Untersuchungen an zirkulär Erkrankten vorwiegend normale Kurven mit relativ ausgeprägtem alpha-Rhythmus. Von verschiedenen Untersuchern wurden jedoch in Ausprägung und Zahl unterschiedliche abnorme EEG-Befunde festgestellt (Tabelle 3). Auch bei manisch-depressiven Erkrankungen fand man teilweise vermehrte «choppy»-Aktivität (DAVIS, 1941; BONNET und BONNET, 1960).

Untersucher :	Fallzahl :	Abnorme EEG in % :
DAVIS (1941)	81	39
GREENBLATT (1944)	70	51
HURST et al. (1954)	117	24
BORENSTEIN et al. (1957)	125	34

Tabelle 3.

HURST et al. (1954) führten die relativ hohe Zahl der abnormen EEG-Befunde bei manisch-depressiv Erkrankten auf eine mögliche organisch-toxische Genese dieser Psychose zurück. BORENSTEIN et al. (1958) stellten bei manisch-depressiv Erkrankten mit abnormen EEG häufig pathologische Pneumoen cephalogramme fest. BONNET und BONNET (1960) fanden in ihrem Krankengut einen niedrigeren Prozentsatz abnormer EEG, jedoch einen höheren Prozentsatz dysrhythmischer «Grenz»-EEG.

III. EEG-VERAENDERUNGEN WAEHREND DER BEHANDLUNG PSYCHOTISCH ERKRANKTER.

1.) EEG-Veränderungen bei Elektroschock.

Seitdem der Elektroschock sich als wirksame Behandlungsmethode in der Psychiatrie erwiesen hatte, bemühte man sich, die pathobiologischen Grundlagen und die neurophysiologischen Wirkungen des Elektrokrampfes näher zu erforschen. Von wesentlicher Bedeutung waren hier Untersuchungen über die Veränderungen der bioelektrischen Aktivität im Gehirn während eines Elektroschocks.

A. EEG-Veränderungen während eines Krampfanfalles.

Die Registrierung des Ablaufes eines künstlich erzeugten grand-mal-Anfalles beim Menschen war im EEG äußerst schwierig, da hochvoltagige Muskelpotentiale die niedrigen hirnelektrischen Spannungen überdeckten bzw. eine Ableitung unmöglich machten. Als störend kamen noch die Bewegungsartefakte während eines Anfalles hinzu. Aus diesen Gründen war es lange Zeit nicht möglich, während eines Anfalles abzuleiten. Erst nach Anwendung von Narkotika, vor allem durch peripher wirkende muskeltonusvermindernde Substanzen fand man eine Methode, ohne größere Artefakte den Ablauf eines Elektrokrampfanfalles im EEG abzuleiten. Die Veränderungen des EEGs während eines Elektrokrampfes wurden dann von zahlreichen Untersuchern studiert. Wie alle Untersucher haben auch wir während eines Vollschocks im EEG gut abgrenzbare Stadien festgestellt:

a) Latenzzeit :

Während des Stromzuflußes und in den ersten 2 sec. danach ist eine Registrierung der bioelektrischen Aktivität mit den heutigen EEG-Geräten nicht möglich, da die Verstärker übersteuert werden. 20 - 30 msec. (MEYER-MICKELEIT, 1949) nach Reizbeginn kommt es zur Initialzuckung. Mit dem Reizende beginnt der Krampfanfall nach einer kurzen Latenzzeit von 0,5 bis (in seltenen Fällen) 50 sec. Die Latenzzeit ist individuell sehr verschieden und auc abhängig von der Stromdosis. Während der Latenzzeit findet sic im EEG neben einer geringen Verlangsamung meist eine Spannungs-

erhöhung im alpha-Frequenzbereich. Bei einem Teil der Patienten traten in der Latenzzeit verlangsamte 4-6/sec. theta-Wellen bzw. bilaterale Krampfpotentiale auf.

b) Krampfanfall :

Nach der Latenzzeit tritt das «tonische Stadium» ein, welches sich im EEG im allgemeinen in einem focalen Krampf über der Frontalregion äußert. Er dehnt sich in einigen Sekunden über die praecentralen und parietalen Hirnabschnitte aus. Dabei treten meist 6-22/sec. Wellen auf mit Amplituden von 250 Mikrovolt. Im Ablauf des tonischen Stadiums bilden diese Wellen langsame periodisch auftretende Gruppen, die zu Beginn des «klonischen Stadiums» in hochamplitudige Spitzenwellen übergehen. Diese «Krampfpotentiale» treten mit Amplituden bis zu 1 000 Mikrovolt auf und sind oft nicht sicher von Bewegungsartefakten zu unterscheiden. Nach dem Krampfanfall ist das EEG zunächst flach, nach einigen Sekunden sieht man jedoch sehr langsame unregelmäßige Wellen von 0,3-1/sec. mit Amplituden von 75-500 Mikrovolt. Diese langsamen Abläufe werden in den nächsten Minuten immer bescleunigter, gleichzeitig treten einzelne spindelförmige Elemente und periodisch steile Abläufe auf, so daß das EEG einem Tiefschlaf-EEG im Stadium D - E nach LOOMIS et al. (1935, 1938) ähnlich ist (klinisch: Nachschlaf beim Elektrokrampf). Bei den Patienten mit normalem Ausgangs-EEG findet sich bereits 10 Minuten nach dem Elektroschock im Bereich der occipitalen Hirnabschnitte eine Zunahme der alpha-Ausprägung, wobei über den vorderen Hirnabschnitten die verlangsamten Wellen sich mehrere Stunden bis Tage nach dem Elektroschock erhalten können (CREMERIUS und JUNG, 1947). Die Dauer des Vorhandenseins der verlangsamten Potentiale ist weitgehend abhängig von dem Ausgangs-EEG der einzelnen Patienten sowie Frequenz und Zahl der Elektroschocks.

c) Abortivschock :

Bei einem unterschwelligen Reiz, der nicht ausreicht, einen Vollschock auszulösen, tritt Bewußtlosigkeit und Atemstillstand, jedoch kein generalisierter Anfall auf. Dieser Zustand wird klinisch als «Abortivschock» bezeichnet. Bei dem Abortivschock finden sich im EEG 5-10 sec. nach Reizbeginn occipital bis praecentral ausgeprägte 8 - 10/sec. alpha-Wellen, die ca. 15 - 20 sec. nach Reizbeginn besonders über den vorderen Hirnabschnitten bis 2 - 3/sec. langsamer werden können (MEYER-MICKELEIT, 1949). Gleichzeitig treten 5 - 6/sec. theta-Wellen auf. Ca. 30 sec. nach Reizbeginn erscheinen mit frontaler Betonung synchrone phasengleiche3-4/sec. delta-Wellen mit Amplituden von 200 - 300 Mikrovolt. Bei mehreren Abortivschocks hintereinander ist ein klarer Summationseffekt festzustellen, der in einer schnelleren Frequenzabnahme mit vorzeitigem Auftreten von 3 - 4/sec. Wellen besteht. Bei einem Reiz, der die Schwelle der Auslösung eines Abortivschocks überschreitet, aber nicht ganz zur Auslösung

eines generalisierten Anfalles ausreicht, treten sogenannte atypische Anfälle auf, bei denen der Ablauf des Anfalles nicht «voll» ausgeprägt ist. Im EEG findet sich hier nach einer langen Latenzzeit eine allgemeine Verlangsamung und später hochamplitudige unregelmäßige delta-Wellen. In der klonischen Phase treten nur über den vorderen Hirnabschnitten Krampfpotentiale auf. Im Bereich der occipitalen und parietalen Hirnanteile erscheinen langsame Wellen, die nach Anfallsende allmählich abklingen.

B. EEG-Veränderungen im Verlauf und nach Elektroschockbehandlung.

Für die klinisch-elektroencephalographische Forschung sind neben den EEG-Veränderungen **während** eines Elektrokrampfes und **unmittelbar danach** vor allem die EEG-Veränderungen **nach gehäuften Elektroschocks** von Bedeutung. Die EEG-Veränderungen nach mehreren Elektroschocks können im Gegensatz zum einmaligen Elektrokrampf bei verschiedenen Patienten unterschiedlich ausfallen, was nicht immer mit Alter, Geschlecht, Behandlungsfähigkeit, Diagnose, klinischem Verlauf oder der verabreichten Stromart erklärt werden kann. Diese Unterschiede quantitativer und qualitativer Art müssen nach Ansicht von GREEN (1957) auf die mannigfaltige «individuelle» neurophysiologische Reagibilität zurückgeführt werden, die wahrscheinlich schon vor der Behandlung ihre Manifestation im EEG hat. Im allgemeinen ist wohl anzuerkennen, daß die EEG, die vor der Elektroschockbehandlung abnorm (CREMERIUS und JUNG, 1947) oder instabil (SULZBACH et al., 1943) sind, epileptoide Züge aufweisen (BAGCHIE et al., 1945; CHUSID und PACELLA, 1952) oder aber mit langsamem alpha-Rhythmus einhergehen (PROCTOR und GOODWIN, 1942, 1945), nach gleicher Zahl, Frequenz und Art der Elektroschockbehandlung stärkere Veränderungen zeigen als normale EEG (KENNARD und WILLNER, 1948). Die nach PACELLA und BARRERA (1944), CHUSID und PACELLA (1952) festgestellte dominante alpha-Ausprägung im Ausgangs-EEG und ihre positive Korrelation zu stärkeren EEG-Veränderungen ist nicht allgemein anerkannt (BAGCHIE et al., 1945).

Neben diesen individuellen Faktoren zeigt die Ausprägung der EEG-Veränderungen konstante Beziechung zur Zahl der Elektrokrampfanfälle und zeitlichen Dichte ihrer Verabfolgung (CREMERIUS und JUNG, 1947). Die EEG-Veränderungen nach dem Elektroschock können im allgemeinen in zwei Stadien betrachtet werden: a) Frühveränderungen und b) Spätveränderungen.

a) Unmittelbar nach Vollelektroschock findet sich bis zu 30 Minuten später häufig eine starke Vermehrung verlangsamter Wellen mit Krampfpotentialen (steile Wellen) sowie paroxysmale dysrhythmische Veränderungen.

b) In den ersten Tagen der Schockbehandlung finden sich oft vermehrte steile und spitze Abläufe und eine dysrhythmische Aktivität (Zu-

nahme der cerebralen Krampfbereitschaft) (CREMERIUS und JUNG, 1947; PACELLA et al., 1942; LEVY et al., 1942; MOSOVICH und KATZENELBOGEN, 1948; FINK und KAHN, 1956, 1957). Im allgemeinen sind diese Veränderungen nach 5 - 10 Schocks mehrere Tage lang und nach 10 - 20 Schocks mehrere Wochen lang zu beobachten. Nach Rückbildung der langsamen Wellen bleibt nur ein verlangsamter alpha-Rhythmus mit vermehrten Rhythmisierungs—, und Synchronisationstendenzen (CREMERIUS und JUNG, 1947; CALLAWAY und BOUCHER, 1950) und einem Focuswechsel der Grundaktivität von occipital nach frontopraecentral bestehen.

Ausprägung und Dauer der Spätveränderungen hängen weitgehend vom Ausgangs-EEG, der Schockzahl und Frequenz ab (JUNG, 1950; CALLAWAY und BOUCHER, 1950; GREEN, 1957; FINK und KAHN, 1957). Im allgemeinen kommt es 4 - 8 Wochen nach Abschluß der Elektroschockbehandlung zur Rückbildung dieser Veränderungen bis zur Ausgangslage (PACELLA et al., 1942; PROCTOR und GOODWIN, 1945). Bei organisch vorgeschädigten Gehirnen jedoch können sich diese Veränderungen allerdings auch über Jahre behaupten.

C. Die Beziehung der EEG-Veränderung zum Behandlungseffekt nach Elektroschocktherapie.

Die therapeutische Wirkung der Elektroschockbehandlung wird von verschiedenen Autoren mit Art, Ausprägung und Dauer der EEG-Veränderungen in Beziehung gebracht. Wie oben erwähnt wurde, treten nach Elektroschockbehandlung als Frühveränderung hauptsächlich verlangsamte delta-Wellen, Krampfpotentiale und ein Nachlassen der schnellen beta-Wellen auf und als Spätveränderung ein verlangsamter synchroner und rhythmisierter alpha-Rhythmus. FINK und KAHN (1957) stellten in ihren Untersuchungen fest, daß das Auftreten und die Ausprägung der langsamen delta-Wellen eine klare Beziehung zur klinischen Prognose zeigt. Sie beobachteten bei Patienten mit sehr guter Besserung in der zweiten Elektroschockbehandlungswoche 80% stark verlangsamte Aktivität, in der dritten Woche 91% und in der vierten Woche 88% langsame delta-Wellen. Dagegen zeigten diejenigen Patienten, die unter der Elektroschockbehandlung keine Besserung aufwiesen, in der zweiten und dritten Woche keine langsame delta-Aktivität, und in der vierten Woche wurde nur bei 20% langsame delta-Wellen beobachtet. FINK und sein Mitarbeiter stellten weiterhin fest, daß von den Patienten, die in der zweiten bis dritten Woche der Elektroschockbehandlung eine sehr starke delta-Aktivität über beiden Hemisphären erkennen ließen, 67% eine sehr gute Besserung und nur 11% keine Besserung zeigten, während von den Patienten, die in den zwei bis drei Wochen der Elektroschockbehandlung keine delta-Aktivität zeigten, nur 30% eine sehr gute und 35% keine Besserung aufwiesen. FINK und KAHN (1957), FINK und GREEN (1958) weisen darauf hin, daß für

das gute klinische Endresultat zumindest das frühere Auftreten der elektroencephalographischen delta-Aktivität wichtig sei. Ebenso wie FINK und Mitarbeiter stellte ROTH (1951) bei seinen Pentothaluntersuchungen fest, daß die Zunahme der delta-Aktivität bei der Elektroschockbehandlung mit der klinischen Besserung korreliert. Interessanterweise fanden HOAGLAND et al. (1946), die das Verhalten der schnellen Wellen untersuchten, daß die Besserung psychotischer Erkrankungen mit einer Verminderung der schnellen Wellen einhergeht.

CHUSID und PACELLA (1952) kamen dagegen nach einem gründlichen Studium der Literatur und aufgrund ihrer eigenen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß für die klinische Besserung die Zahl und Häufigkeit der Schockbehandlung maßgeblicher ist als das Auftreten, die Ausprägung und Dauer der EEG-Veränderungen. CREMERIUS und JUNG (1947) vertreten die Ansicht, daß die stärkeren und langanhaltenden EEG-Veränderungen nach Elektroschockbehandlung meist bei therapierefraktären Fällen beobachtet werden.

2.) EEG-Veränderungen bei Insulin-Therapie.

A. EEG-Veränderungen bei Hypoglykämie und während eines Insulinkomas.

Nach vielen Untersuchungen bei spontaner oder Insulinhypoglykämie wurde festgestellt, daß die Abnahme des Blutzuckerwertes mit einer Zunahme der Frequenzverlangsamung im EEG einhergeht (HOAGLAND et al., 1937; LEMERE, 1938; GIBBS et al., 1940; MC NEEL, et al., 1941; STRAUSS und WECHSLER, 1945; u.a.). Es besteht eine Korrelation zwischen Blutzuckerhöhe und dem Ausmaß der Frequenzerniedrigung (WEINLAND und WEINLAND, 1949). Eine Frequenzanalyse ergibt bei leichter spontanter Hypoglykämie eine verminderte Seitenkoordination des alpha-Rhythmus (HUGGER, 1941). Bei Insulinhypoglykämie treten die Veränderungen mit ca. 10 - 30 minutiger Verzögerung nach der Verminderung des Blutzuckerwertes (HOAGLAND et al., 1937; DAVIS, 1943) auf. Es findet sich zuerst eine Diskontinuität des alpha-Rhythmus im Bereich der hinteren Hirnabschnitte, die oft mit einer Frequenzverlangsamung einhergeht. In späteren Phasen der Hypoglykämie erscheinen mit frontopraecentraler Betonung 5 - 6/sec. hochamplitudige, teilweise rhythmisierte und verlangsamte Wellenfolgen (praekomatöser Zustand). Ca. 1 - 1 1/2 Stunden nach Insulingabe finden sich außerordentlich große unregelmäßige 1 - 3/sec. delta-Wellenfolgen mit eingelagerten, teilweise spindelförmigen hochamplitudigen schnellen Wellen, so daß das EEG einem tiefen Schlaf ähnelt. Im weiteren Verlauf treten vermehrte einzelstehende steile Abläufe sowie spikes und waves ähnliche Wellen auf, welche eine frontopraecentrale Betonung zeigen. Im tiefen Koma ist eine Verflachung des gesamten EEGs zu beobachten. Nach der Unterbrechung des Komas durch

Traubenzuckergabe wird der Verlauf der oben geschilderten Entwicklung rückläufig durchschritten. Dabei vollzieht sich die rückläufige Entwicklung innerhalb weniger Minuten. Der Grad der Verlangsamung zeigt eine gewisse Parallele zum Absinken des Blutzuckerwertes. Nach WEINLAND und WEINLAND (1949) ist der Verlauf dieser EEG-Veränderungen weitgehend unabhängig vom Ausgangs-EEG und der verabreichten Insulinmenge. DAVIS dagegen fand (1943) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der EEG-Veränderungen und dem Ausgangs-EEG. HURST et al. (1954) stellten fest, daß bei normalen Versuchspersonen im Alter von 17 bis 23 Jahren bei einem Blutzuckerwert von 53 - 85 mg/100 ml EEG-Veränderungen auftreten. Unter diesen Versuchspersonen zeigten diejenigen, die verlangsamte Ausgangs EEG aufwiesen, noch bei relativ hohen Blutzuckerwerten stärkere EEG-Veränderungen. Auch andere Untersucher fanden Zusammenhänge zwischen verlangsamten Ausgangs-EEG und stärkeren EEG-Veränderungen nach Insulinhypoglykämie (HEPPENSTALL, 1944).

B. EEG-Veränderungen während der Insulinschockbehandlung und nach mehreren Insulinkomas.

Im Verlauf des Insulinschocks auftretende, verlangsamte, dysrhythmische Veränderungen im EEG lassen nach Traubenzuckergabe im allgemeinen sehr schnell nach (CREMERIUS und JUNG, 1947; HALLE et al., 1954). Bei langdauernden hypoglykämischen subkomatösen Zuständen finden sich jedoch langanhaltende EEG-Veränderungen von Wochen bis Monaten (YEAGER et al., 1953). Nach fortschreitender Schockzahl lassen sich bei Patienten mit normaler EEG-Ausgangslage als Spätveränderung eine leichte Frequenzverlangsamung bei gleichzeitiger Amplitudensteigerung des alpha-Rhythmus sowie eine geringe Tendenz zur Unregelmäßigkeit erkennen (WEINLAND und WEINLAND, 1949).

C. Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach Insulinschockbehandlung und therapeutischem Effekt.

YEAGER et al. (1953). KAHN et al. (1955) fanden zwischen der Schwere der abnormen EEG-Veränderungen und der Rückbildung der psychischen Symptomatik bei der Insulinbehandlug eine positive Korrelation. KNOTT und GOTTLIEB (1943) beobachteten im Verlauf der klinischen Besserung eine Zunahme des alpha-Indexes im EEG.

3.) EEG-Veränderungen beim Cardiazolschock.

A. EEG-Veränderungen während eines Cardiazolkrampfanfalles.

Durch relativ geringe Cardiazolgaben findet sich im EEG bei gesunden Menschen eine gesteigerte hirnelektrische Erregbarkeit mit Auftreten hochamplitudiger, teilweise, synchroner alpha-Wellen, einzelner steiler Wel-

len und seltener sogar spikes und waves Gruppen (GASTAUT, 1950; FRIEDLÄNDER, 1954), ohne daß es zur Auslösung eines Krampfanfalles kommt. Wenn man die Cardiazolmenge bei der iv-Gabe erhöht und die Injektionsgeschwindigkeit beschleunigt, so nehmen die klinisch elektroencephalographischen Veränderungen bis zum generalisierten Krampfanfall zu. Es wurde festgestellt, daß man zur Auslösung eines Krampfanfalles bei Epileptikern im Vergleich zu Gesunden wesentlich geringere Dosen braucht (KAUFMANN et al., 1947; CURE et al., 1948; MERLIS et al., 1951; u.a.). KASHIWAKURA (1959) stellte fest, daß schizophrene und manisch-depressive Patienten gegenüber den Gesunden durchschnittlich höhere Dosen zur Krampferzeugung benötigen. Atypische Psychosen sollen dagegen ebenso wie Epilepsien eine niedrige Krampfschwelle auf Cardiazol haben.

Die nach iv-Injektion der konvulsiven Dosis auftretenden EEG-Veränderungen lassen sich in vier Stadien unterteilen (COOK und WALTER, 1938; DAVIS und SULZBACH, 1939; FINLEY und LESKO, 1941): Die erste Phase (Latenzphase) ist durch langsame Wellen charakterisiert, welche durch schnelle Spitzenabläufe (teilweise muskulären Ursprungs) überlagert sind. Nach dieser Phase, die 5 - 15 sec. anhält, treten hochvoltagige spikes und waves Entladungen mit einer Frequenz von ca.15 - 20/sec. auf. Der Beginn der zweiten Phase korrespondiert mit dem tonischen Stadium des Cardiazolkrampfes. Am ende der zweiten Phase ist eine deutliche Verlangsamung der waves-Komponente von spikes und waves Entladungen zu beobachten. Einzelne Spitzen oder Spitzen— und Wellen-Gruppen koordinieren meist mit kloniformen Zuckungen. Nach 50 sec. tritt die dritte Phase auf. Hier findet sich eine plötzlich eintretende Spannungsminderung, das EEG wird vollkommen flach. Klinisch ist eine Apnoe mit Cyanose im Gesicht der Patienten zu beobachten. Diese Phase dauert zwischen 5 - 60 sec. an. Die vierte Phase charakterisiert sich durch das Auftreten von unregelmäßigen langsamen Wellen (random waves) und eingestreuten spindelförmigen schnelleren Wellen. Diese Phase hält 30 Minuten bis vier Stunden an. Wenn die Cardiazolinjektion beim Auftreten des Anfalles unterbrochen wird, dauert die vierte Phase nur 5 - 15 Minuten. Bei Abortivschock nach Cardiazoleinspritzung treten oft sehr starke und mehrere Stunden anhaltende EEG-Veränderungen mit großen langsamen delta-Wellen und Krampfpotentialen auf (COOK und WALTER, 1938).

B. EEG-Veränderungen nach laufender Cardiazolschockbehandlung.

Die EEG-Veränderungen nach einmaligem Voll- oder Abortivschock mit Cardiazolinjektion sind im Vergleich zum Elektroschock wesentlich ausgeprägter und nachhaltiger (CREMERIUS und JUNG, 1947). Es können sogar nach einmaligem Krampfanfall stunden—, ja tagelang anhaltende dysrhythmische Veränderungen mit verlangsamten Wellen und steilen Po-

tentialen beobachtet werden. Nach mehr als 10 Schocks sind manchmal über 1 Jahr anhaltende abnorme hirnelektrische Bilder festzustellen (DAVIS und SULZBACH, 1939). Es gibt jedoch einzelne Patienten, die nach Cardiazolschock keine oder nur kurz dauernde EEG-Veränderungen zeigen (FINLEY und LESKO, 1941). Besonders nach kleinen, keine Konvulsion hervorrufenden Cardiazoldosen, aber auch nach Cardiazolkrampf wurde, wenn auch nur vorübergehend, eine Zunahme der alpha-Ausprägung gefunden (LEMERE, 1938; COOK und WALTER, 1938).

C. Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach Cardiazolschockbehandlung und Behandlungseffekt.

Eine sichere Korrelation zwischen dem Auftreten der EEG-Veränderungen nach Cardiazolschock und klinischer Wirkung konnte bisher nicht festgestellt werden. Es finden sich manchmal bei gutem klinischen Effekt nur geringe EEG-Veränderungen. Andererseits ist trotz sehr starker EEG-Veränderung bei manchen Patienten keine Besserung des psychischen Zustandsbildes festzustellen.

4.) EEG-Veränderungen während der medikamentösen Therapie der Psychosen.

Obwohl «Psychopharmaka», d.h. chemische Substanzen, die psychische Wirkungen entfalten, schon lange existieren, (z.B. Alkohol, Rauschmittel, Schlafmittel etc.) wurde die eigentliche Pharmakopsychiatrie erst durch die Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit des Phenothiazinderivates Chlorpromazin (Megaphen BAYER) bei Psychosen von DELAY und DENICKER (1952) eingeleitet. In den vergangenen 10 Jahren wurde eine ganze Reihe von Substanzen entwickelt und untersucht. Diese Substanzen, die mehr oder weniger auf Antrieb und Affektivität dämpfend wirken, ohne gleichzeitig das Bewußtsein zu beeinträchtigen, besitzen «antipsychotische» Effekte. Sie wurden auf einen Vorschlag von DELAY und DENICKER (1953) hin als «Neuroleptica» bezeichnet. Zu den wichtigsten Neuroleptica gehören chemisch drei Gruppen: 1. Phenothiazinderivate, 2. Reserpin und, 3. Butyrophenonabkömmlinge.

Klinische Untersuchungen ergaben, daß durch neuroleptische Substanzen psychische und psychotische Störungen mehr oder minder gut beeinflußt werden können. Es wurde jedoch festgestellt, daß auf die vital gehemmten Depressionen diese Substanzen keinen besonderen therapeutischen Einfluß ausüben. In den letzten Jahren wurden weitere Substanzen entwickelt, die vorwiegend bei vitalen Depressionen wirksam sind. Diese Medikamente, wie Monoaminooxydase-hemmer, Imipramin und Amitriptylin, die vorwiegend auf die Stimmung wirken, wurden unter dem Namen «Thymoleptica» oder «Antidepressiva» zusammengefaßt. Des weiteren wurde beobachtet, daß Phenothia zinderivate, mit einem Piperazinring in

der Seitenkette, bei schizophren Erkrankten besonders wirksam sind. Sie werden als «starke Neuroleptica» angesehen (DELAY, 1958; FLÜGEL 1958; u.a.).

Seit Beginn der pharmakopsychiatrischen Forschung bemühte man sich, die Wirkung der neuroleptischen Drogen auf das EEG zu erfassen. Es stellte sich bald heraus, daß es sich bei diesem Studium um eine sehr mühevolle Arbeit handelt. Bei dem phasenhaft fortschreitenden Umstimmungseffekt, den diese Stoffe auslösten, konnte nur von über lange Zeiträume systematisch durchgeführten Ableitungsserien ein Erfolg erhofft werden. Diese Untersuchungen mußten durch solche nach iv-Injektion derselben Stoffe im akuten Versuch ergänzt werden. Zunächst mußte, ehe irgendwelche Interpretationen neurophysiologischer Art möglich waren, ein großes Material gesammelt werden. Selbstverständliche Voraussetzung war der dauernde engste Kontakt zwischen EEG-Labor und der klinischen Beobachtung im Krankensaal.

Während man bei den früheren Untersuchungen nur auf die Veränderungen der Frequenz und Amplitude im EEG achtete und den hirnelektrischen Befund mit Begriffen wie Allgemeinveränderung, Dysrhythmie, Erregbarkeitssteigerung etc. pauschal zusammenfaßte, war man in der pharmakopsychiatrischen EEG-Forschung gezwungen, sich den feineren morphologischen und strukturellen Veränderungen der Makrorhythmen des Gehirns zu widmen. Durch vergleichende Untersuchungen verschiedener Substanzen am gleichen Patienten konnte festgestellt werden (FINK, 1959; BENTE und ITIL, 1959; ITIL, 1961), daß neben den bekannten EEG-Merkmalen wie Frequenz und Spannung wesentlich komplexere, bisher nicht beachtete Komponenten wie Synchronisation, Rhythmizität, Periodizität von nicht unwesentlicher Bedeutung sind. Man beobachtete, daß diese einzelnen Merkmale allein oder mit anderen zusammen auftreten, nach verschiedenen Dosen von Medikamenten zu verschiedenen Behandlungszeiten anders erscheinen können. Es wurde weiterhin festgestellt, daß nach psychotropen Drogen verschiedene Rhythmen und Wellenformen unterschiedliche topologische Ausprägung über den Hirnarealen aufweisen.

Alle bisher bekannten psychisch wirksamen Substanzen beeinflussen in therapeutischen Dosen die hirnelektrischen Makrorhythmen mehr oder weniger ausgeprägt. Diese Wirkung hängt weitgehend von der Art der Substanzen, der Applikationsweise, Zeit und Höhe der Dosierung und der individuellen Variation des Ausgangs-EEGs (individuelle Reagibilität), sowie der Art und Verhaltensweise der Psychose ab.

A. EEG-Veränderungen nach einmaligen iv-Gaben von psychotropen Medikamenten.

Um die individuellen Unterschiede auszuschalten, haben wir bis zu 32 Substanzen (verschiedene Phenothiazine und strukturverwandte Stoffe, ausgenommen Reserpin und Butyrophenonabkömmlinge) in gleicher

Zeit/Dosis-Relation (0,6 - 1 mg/kg in 10 min. iv gespritzt) bei je ein und demselben Patienten verabreicht.

Alle von uns untersuchten zentral wirksamen Substanzen rufen eine Dissolution der corticalen Wachaktivität in verschiedener Ausprägung hervor und zeigen meist «phasenhafte» Veränderungen im EEG. Diese «Phasen» oder «Stadien», die mit den Stadien des physiologischen Schlafes (LOOMIS et al., 1935) Analogien aufweisen, haben wir als Stadium I (analog Schlafstadium A nach LOOMIS), Stadium II (analog Schlafstadium B) und schlafähnliches Stadium (analog Schlafstadium C) bezeichnet.

Nach dem Auftreten der einzelnen elektroencephalographischen Merkmale in unterschiedlicher Ausprägung und zeitlicher Variation konnten wir die untersuchten Phenothiazinderivate und verwandten Stoffe in 4 verschiedene elektroencephalographische Reaktionstypen einteilen.

1. Chlorpromazin-Reaktionstyp :

Alle Substanzen, die diesem Reaktionstyp angehören, rufen im EEG Dissolutionsvorgänge der corticalen Wachaktivität hervor, die mit dem Ablauf des physiologischen Schlafes große Ähnlichkeit besitzen. Nach iv-Gabe dieser Substanzen ist ein besonders ausgeprägtes Auftreten aller 3 elektroencephalographischer Stadien zu beobachten :

Stadium I, das mit dem Stadium A des physiologischen Schlafes Analogien zeigt, ist durch Aktivierung und Verlangsamung des alpha—Rhythmus mit vermehrten Synchronisierungs— und Rhythmisierungstendenzen und Amplitudenzunahme sowie Auflösung des Grundrhythmus über kleine Strecken charakterisiert.

Stadium II, (analog dem Schlafstadium B nach LOOMIS) ist gekennzeichnet durch Spannungsabnahme und Verminderung des alpha-Indexes sowie das Auftreten von theta und delta-Wellen.

Stadium III (schlafähnliches Stadium) zeigt starke Ähnlichkeit mit dem Stadium C des physiologischen Schlafes. Es finden sich hochamplitudige delta-Wellen und 10 — 14/sec. Spindeln.

Bei diesem Reaktionstyp ist besonders die relativ stark ausgeprägte und langanhaltende alpha-Aktivierung im Stadium I und die dem physiologischen Schlaf sehr ähnliche Schlafaktivität im Stadium III, sowie Rhythmisierungs— und Synchronisierungstendenzen in allen 3 Stadien hervorzuheben. Den Prototyp dieses Reaktionstypus stellt Chlorpromazin dar (Megaphen BAYER). Nach Chlorpromazingaben kann fast regelmäßig das Auftreten dieser Veränderungen festgestellt werden. Die statistische Bearbeitung von 100 Ableitungen ergab, daß im akuten Versuch das Stadium I bis 14,4 ± 1,6 min. nach Beginn der Injektion anhält und bei allen Patienten zu beobachten ist. Das Stadium II, das in 92% der Fälle zu sehen ist, hält bis 21,7 ± 2,4 min. an, während das schlafähnliche Stadium (Sta-

dium III), das nur bei 56% der Fälle in Erscheinung tritt, bei den meisten bis zu 35 - 40 min. andauert.

Unter den von uns untersuchten Substanzen stehen vor allem Promazin, Acetylpropyonylpromazin und Piperydyl-Phenothiazinderivate NP - 207 (SANDOZ) nach ihrem elektroencephalographischen Verhalten dem Chlorpromazin am nächsten. Bei diesen Substanzen ist jedoch die Ausprägung der alpha-Aktivierung und Synchronisationstendenzen im Stadium I geringer, im Stadium II und III treten häufigere flache langsamere Wellen auf als beim Chlorpromazin.

2. Promethazin-Reaktionstyp :

Substanzen, die diesem Reaktionstyp angehören, zeichnen sich im EEG durch eine verminderte Ausprägung des Stadium I aus. Die alpha-Aktivierung ist im Vergleich zum Ruhe-EEG kaum zu beobachten. Dagegen tritt sofort eine Auflösung des alpha-Rhythmus und schon frühzeitig eine allgemeine Spannungsminderung mit vermehrten schnellen beta-Wellen und eingestreuten flachen theta-Wellen ein (ausgeprägtes Stadium II). Ein schlafähnliches Stadium (Stadium III) wird nur selten erreicht, und wenn es auftritt, finden sich nur gering ausgeprägte flache verlangsamte Wellen und vermehrte 18 - 30/sec. Spindeln. Neben Promethazin (Atosil BAYER) zeigen in der Phenothiazinreihe Lorusil, Padisal und acylierte Morpholino-Phenothiazinderivate (WH - 1251, WH - 1252 BAYER) und von sonstigen bi und-tricyclischen Verbindungen Benadryl, Benactycin diesen Reaktionstyp.

3. Piperazinreaktionstyp :

Sämtliche Piperazinderivate des Phenothiazins zeichnen sich im EEG unmittelbar nach Injektion durch eine sehr starke Aktivierung des alpha-Rhythmus mit Amplitudenzunahme, vermehrte Synchronisierungs— und Rhythmisierungstendenzen und leichte Verlangsamung aus (ausgeprägtes Stadium I). Im Laufe der Ableitung kann eine Spannungsminderung beobachtet werden (fast Fehlen des Stadium II). Um 15 - 20 min. nach Injektionsbeginn treten ausgeprägte verlangsamte unregelmäßige und hochamplitudige Wellen (random waves) auf. Nur vereinzelt sind 8 - 10/sec verlangsamte Spindeln zu beobachten (schlafähnliches Stadium). Der «Piperazinschlaf» zeigt mehr Analogien zum narkotischen als physiologischen Schlaf.

Gibt man Piperazinderivate in Dosen, die im Vergleich zu Chlorpromazin dem Verhältnis der therapeutischen Wirksamkeit entsprechen (ca. 5 - 6 fach geringere Dosierung als Chlorpromazin), so sind im EEG zwar noch ausgeprägte spannungserhöhende synchronisierende und rhythmisierende Effekte im alpha-Bereich zu beobachten (ausgeprägtes und verlängertes Stadium I), dagegen tritt aber der Verlangsamungseffekt gegenüberdem Verhalten bei höheren Dosen deutlich zurück. Ein Stadium II und ein schlafähnliches Stadium bildet sich kaum. Insgesamt steht die Zunahme

des alpha-Indexes im Vordergrund. Zu diesem Reaktionstyp gehören Piperazinderivate des Phenothiazins wie Butyrylperazin (Randolektil BAYER), Perphenazin (Decentan MERCK), Perazin, (Taxilan PROMONTA), Fluphenazin (Lyogen BYK-GULDEN) etc.

4. Laevomepromazin-Reaktionstyp :

Zuletzt haben wir feststellen können, daß verschiedene Phenothiazinderivate sowie einige Substanzen anderer Stoffklassen einen weiteren elektroencephalographischen Reaktionstyp darstellen, der zwischen dem Promethazin— und dem Chlorpromazin-Reaktionstyp eingeordnet werden kann. Nach iv-Injektion dieser Substanzen fand sich eine sofortige Auflösung des alpha-Rhythmus mit gleichzeitigem Auftreten von flachen langsamen Wellen und kleinen beschleunigten Elementen. Es kann von Fall zu Fall vor der Auflösung des alpha-Rhythmus zu einer kurzdauernden alpha-Aktivierung (Stadium I) kommen. Für diese Substanzen ist jedoch bezeichnend, daß das Stadium I, II, und das schlafähnliche Stadium nicht sicher von einander zu unterscheiden sind. Neben dem Laevomepromazin (Neurocil BAYER), das als der Prototyp dieses Reaktionstypes anzusehen ist, zeigen Thioridazin (Melleril SANDOZ), KS - 75 SANDOZ WH - 1219 BAYER und die außerhalb der Phenothiazinreihe stehenden Imipramin (Tofranil GEIGY) und Amitriptylin (Laroxyl ROCHE, Tryptizol PHARMA-STERN) ein ähnliches elektroencephalographisches Syndrom.

B. EEG-Veränderungen nach längerer Einnahme von psychotropen Medikamenten.

Die substanzeigene Wirkung wird hier im Gegensatz zum Verhalten im akuten Versuch durch die oben angegebenen verschiedenen Faktoren wie Ausgangslage, Dosierungshöhe, Krankheitsverlauf etc. stark beeinflußt. Trotzdem lassen sich gewisse Beziehungen zwischen den nach einmaliger iv und chronischer, meist peroraler Medikation auftretenden EEG-Veränderungen feststellen :

Aufgrund eines Materials von 2 500 EEG-Kontrollen, die bei 400 medikamentösen Behandlungskuren mit 17 verschiedenen psychotropen Substanzen (ausgenommen Reserpin und Butyrophenonderivate) vorgenommen wurden, ließ sich feststellen, daß die unter der Medikation auftretenden elektroencephalographischen Veränderungen bestimmten phasischen Schwankungen unterliegen. Es können hauptsäclich zwei Verlaufsphasen unterschieden werden.

a) Zu Beginn der Behandlung findet sich eine Verlangsamung mit gesteigerter Frequenzvariation und Spannungslabilität, die wir als «labile Initialphase» bezeichneten. Je nach Ausgangslage, Art und Dosis der Substanzen kann die corticale Wachaktivität mit Auflösungserscheinungen einhergehen, die sich vom Auftreten ermüdungsähnlicher Aktivitätsphasen

bis zu frequenzlabil-dysrhythmischen Veränderungen erstrecken. Diese Phase ist weitgehend als «unspezifisch» anzusehen, da sie bei fast allen medikamentösen Kuren zu beobachten ist, vor allem bei Verabreichung höherer Tagesdosen.

b) Wenn diese, die «labile Initialphase» charakterisierenden Veränderungen nachlassen, vollzieht sich der Übergang in eine «stabile Spätphase», die durch Ausbildung einer neuen hirnelektrischen Organisationsform gekennzeichnet ist. Hier finden sich bestimmte elektroencephalographische Merkmale, die sich bei den akuten Versuchen «typisch» gezeigt haben.

Nach Auswertung unseres Materials können wir sagen, daß Substanzen, die bei akuten Versuchen im Stadium I eine stärkere Verlangsamung mit Spannungszunahme zeigen, ausgeprägte dysrhythmische Veränderungen in der initialen Phase der chronischen Behandlungskur hervorrufen. Diese Veränderungen sind am meisten ausgeprägt in der ersten Behandlungswoche. Drei bis vier Wochen nach Behandlungsbeginn lassen sie im allgemeinen nach. Die dann noch bestehenden Veränderungen im EEG sind weitgehend stabil und zeigen nicht die starken Tagesschwankungen der Initialphase der Behandlung. Zu dieser Gruppe gehören alle Substanzen, die bei den akuten Versuchen den Chlorpromazin-Reaktionstyp zeigen.

Medikamente, die aufgrund der akuten Versuche dem Laevomepromazin-Reaktionstyp zugeordnet werden, rufen bei chronischer Behandlung im EEG eine wesentlich länger dauernde labile Phase mit ausgeprägten frequenzlabil-dysrhythmischen und ermüdungs— oder einschlafähnlichen Veränderungen hervor. Diese Veränderungen, die in ihrer Ausprägung von Tag zu Tag sehr stark schwanken, halten über mehrere Wochen an. In manchen Fällen kommt es überhaupt nicht zur «Stabilisation».

Während der Behandlung mit Piperazinphenothiazinderivaten dagegen wird eine labile Initialphase selten beobachtet. Mit dem Beginn der Behandlung tritt eine starke alpha-Aktivierung im EEG auf, die im Laufe der Behandlung oft durch das Auftreten einer zunehmenden Verlangsamung und Dysrhythmie vermindert wird. Im allgemeinen ist während der Behandlung mit Piperazinderivaten, vor allem zu Beginn der Therapie, eine starke Zunahme des alpha-Indexes festzustellen (FLÜGEL et al. 1961).

Wenn zusammenfassend die EEG-Veränderungen, die bei der Behandlung mit psychisch-therapeutisch wirksamen Substanzen erscheinen, genannt werden sollen, so ist zuerst das Auftreten einer Verlangsamung zu buchen (TERZIAN, 1952, 1956; FINK, 1957; SCHNEIDER et al., 1960; BONNET und BONNET, 1960). Als weitere Befunde sind zu konstatieren Erscheinen oder Zunahme dysrhythmischer Störungen (LIBERSON, 1956; FABISCH, 1957; FINK, 1957; u.a.), Aktivierung von Krampfpotentialen (FÜNFGELD, 1956; STEWARD, 1957; DENBER, 1957; BENTE und ITIL,

1957; BORENSTEIN und DABBAH, 1959; u.a.), Vermehrung der hochvoltagigen schnellen beta-Wellen (BERGER, 1957), sowie Verminderung derselben (GOLDMAN, 1959).

C. Die Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen nach medikamentöser Behandlung und Behandlungseffekt.

Als bedeutsam für die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzen wurde vor allem das Auftreten von delta-Wellen (FINK, 1957), dysrhythmischer Aktivität (SCHNEIDER et al., 1960), Vermehrung der Krampfpotentiale und Verminderung der beta-Aktivität (GOLDMAN, 1959; ULETT et al., 1960) in Erwägung gezogen. Weiter wurde der unter der neuroleptischen Behandlung beobachteten synchronisierten rythmisierten und verlangsamten alpha-Aktivität eine für den therapeutischen Erfolgbei schizophren Erkrankten große Bedeutung zugemessen (ANDERMANN, 1961; KAHN, 1961; FLÜGEL et al., 1961; SCHNEIDER, 1961).

IV. UNTERSUCHUNGEN IM ELEKTROENCEPHALOGRAMM NACH DER PENTOTHAL-METHODIK.

1.) Material.

Das untersuchte Krankengut bestand aus 50 Patienten mit depressiven Syndromen und 37 schizophren Erkrankten. Unter den depressiven Syndromen waren 12 Patienten gehemmt Depressive mit phasischem Verlauf, 12 litten an Depressionen im Klimakterium und höherem Lebensalter, 19 neurasthenisch gefärbte Zustandsbilder und 5 depressive Mischzustände mit teilweise schizophrener Symptomatik. Von den schizophren Erkrankten ließen sich 18 als paranoid-halluzinatorische, 8 als katatone und 4 als hebephrene Formen charakterisieren. 3 Patienten zeigten ein paraphrenes Zustandsbild und bei 4 handelte es sich um nicht näher zu klassifizierende schizoforme Psychosen. Bei unseren Patienten handelte es sich fast ausschließlich um akute Psychosen, die Ersterkrankungen darstellen und bisher nicht behandelt worden waren.

Zur Behandlung wurden folgende Medikamente verwendet: Megaphen BAYER (Chlorpromazin, tgl. 200 - 400 mg), Melleril SANDOZ (Thioridazin, tgl. 150 - 400 mg), KS 75 SANDOZ (ein verwandter Stoff des Thioridazins, tgl. 150 - 400 mg), Megaphen comp. BAYER (25 mg Megaphen+0,5 mg Reserpin+5 mg Atosil, tgl. 6 - 10 Tabletten), Decentan MERCK (Perphenazin, tgl. 24 - 64 mg), Randolectil BAYER (Butyrylperazin, tgl. 20 - 40 mg) (Abb. 1). Das Alter unserer Patienten lag zwischen 19 und 61 Jahren, und die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 49 Tage.

2.) Methode.

Bei den Patienten wurden vor Beginn und während der medikamentösen Behandlung nach iv-Pentothalinjektionen (Thiopental = Aethyl—(1-methyl-butyl)—thiobarbitursäure) in bestimmten Intervallen EEG-Ableitungen vergenommen. Auf diese Weise wurden insgesamt 420 EEG-Ableitungen bei 87 Patienten durchgeführt. Es wurden insgesamt 4 mg/kg Pentothal mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 mg/kg/15 sec. gespritzt bei einer Injektionsdauer von 2 min; die kontinuierliche Ableitungsdauer des EEGs betrug 40 - 60 min.

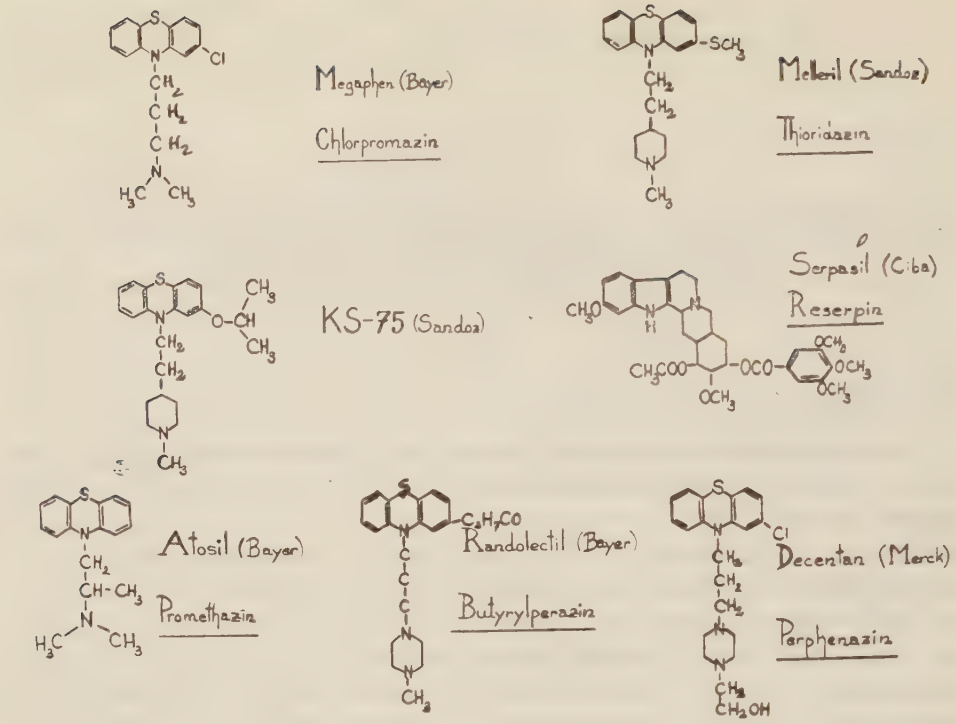

Abb.1.

Untersuchungen mit iv-Pentothalgaben haben gezeigt, daß diese schnell wirksame Thiobarbitursäure je nach Zeit/Dosis-Relation im EEG bestimmt geartete Veränderungen hervorruft (BRAZIER und FINESINGER, 1945; SCHIMAZONO et al., 1953; SCHNEIDER, 1954; SCHNEIDER und THOMALSKE, 1956). Bei einer Dosierung von 4 mg/kg Pentothal und einer Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 mg/kg/15 sec. sind im EEG sowohl unmittelbar nach Injektionsbeginn als auch bis 30-40 min. danach zeitlich relativ gut begrenzte Stadien zu beobachten (Abb. 2) Zwischen 15 sec. — 1 min. 15 sec. treten sehr schnelle beta-Wellen von 20 - 30/sec. auf die in 14 - 16/sec. Wellen übergehen (Induktionsstadium = Aktivitätsstadium nach SCHNEIDER oder Stadium der beta-Aktivität; Abb. 2/II - III) Um 1 min. 15 sec. erscheinen relativ hochamplitudige 5 - 7/sec. theta-Wellen und am Ende der Injektion beherrschen meist 2 - 3/sec. Wellen das Bild. Während der theta-Aktivität, vor allem aber delta-Aktivität, zeigen die Patienten klinisch das Bild einer Narkose. Dieses Stadium wird als Stadium der delta-Aktivität bezeichnet (Abb. 2/IV - V). Nach Rückbildung obengenannter Stadien tritt ca. 5 - 10 min. nach Beginn der Injektion ein drittes Stadium auf, das wir als «postnarkotisches Schlafstadium» bezeichnet haben (Abb. 2/X, X, XI). Dieses, von BRAZIER und FINESINGER (1945) beschriebene und mit dem physiologischen Schlaf als identisch

angesehene Stadium ist später von vielen Untersuchern nicht festgestellt worden. Nach eigenen Untersuchungen ist dies wahrscheinlich auf die methodischen Unterschiede zurückzuführen. Wir haben gefunden, daß das

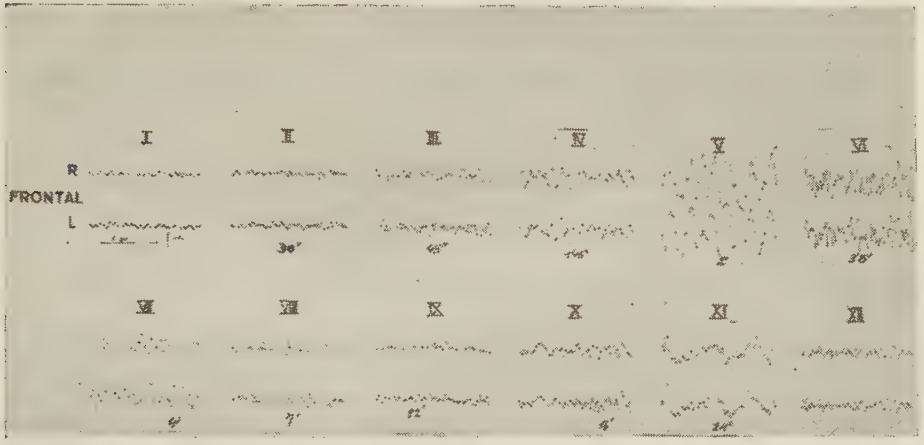

Abb.2.

AblAUF DER ELEKTROENCEPHALOGRAPHISCHEN VERÄNDERUNGEN NACH iv-PENTOTHAL INJEKTION.
(Pentothal Dosis: 4 mg/kg, Injektionsgeschwindigkeit: 0,5 mg/kg/15 sec. Injektionsdauer: 2 min.)
I. EEG *vor* der Pentothal Injektion.
II. — XII. EEG *nach* der Pentothal Injektion.
II. — III. Stadium der Beta-Aktivität (Induktionsstadium).
IV. — V. Stadium der Delta-Aktivität (narkotisches Stadium).
VI. — VII. — VIII. Rückbildung der Narkose.
IX. — X. — XI. Pentothal Nachschlaf (postnarkotisches Schlafstadium).
(IX. Stadium der Spannungsminderung, analog Schlafstadium B nach LOOMIS.
X. Stadium der 13-16/sec. Spindel-Aktivität, analog Schlafstadium C nach LOOMIS.
XI. Stadium der 8-12/sec. Spindel-Aktivität, analog Schlaf stadium D nach LOOMIS.)
XII. EEG nach dem Erwachen.

Auftreten dieses Stadiums nach einer Pentothalinjektion unter anderem vor allem von der Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit abhängig ist. Die optimalen Bedingungen zur Erreichung dieses Stadiums sind ein Zeit/Dosis-Verhältnis von 0,5 mg/kg/15 sec. Injektionsgeschwindigkeit bei einer Gesamtdosierung von 4 mg/kg Pentothal. Unsere vergleichenden Untersuchungen mit dem physiologischen Schlaf bei den gleichen Personen zeigten, daß der postnarkotische Schlaf mit dem physiologischen Schlaf wohl große Ähnlichkeit hat, ihm jedoch nicht völlig entspricht. Es findet sich im Pentothalnachschlaf eine vermehrte Einstreuung schneller beta-Wellen, die auch nach dem Erwachen noch ausgeprägt sind. Auch beim postnarkotischen Schlaf kommt es, wie beim physiologischen Schlaf, zum allmähl-

Ableitungsnummern:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9	10.
Die Medikation / Verhalten der Stadien des Pentothal-EEG	Vor der Behandlung 18. 2. 57	48 Megaphen Compositum (Nacht) 25. 2. 57	168 Megaphen Compositum 12. 3. 57	224 Megaphen Compositum 19. 3. 57	312 Megaphen Compositum 30. 3. 57	280 Megaphen Compositum 9. 4. 57 Seit 5 Tagen Elektrobehandlung	434 Megaphen Compositum 16. 4. 57	584 Megaphen Compositum 13. 5. 57	767 Megaphen Compositum 5. 6. 57	946 Megaphen Compositum 27. 6. 57
Die Dauer der schnellen Beta-Wellen (18-30/sec) (Beta-Stadium)	30 m - 1 Min	2.0-30 m				30-45 m	20 - 40 m	30-45 m		
Die Dauer der Theta und Delta-Wellen (Delta-Stadium)	1 Min - 1 Min 30 m	30 m - 2 Min 45 m	15 m - 1 Min 45 m	45 m - 1 Min 30 m	1 Min 15 m - 2 Min 30 m	45 m - 2 Min	45 m - 2 Min 30 m	45 m - 2 Min 30 m	30 m - 2 Min 45 m	30 m - 3 Min
Klinisch feststellbare Bewusstseinseinengung (keine Reaktion auf Reiz)	1 Min 05 m	1 Min 15 m	1 - 15 m	1 Min	1 Min 30 m	1 Min 30 m	1 Min 30 m	1 Min 45 m	1 Min	1 Min
Auftreten von Spannungsverminderten Phasen	10 Min	7 Min 30 m	6 Min 30 m	6 Min 30 m	9 Min	6 Min	6 Min 30 m	7 Min	6 Min	7 Min
Das Erscheinen der ersten Spindeln	12 Min	8 Min	27 Min.	9 Min	18 Min.	17 Min	25 Min	7 Min 30 m		
Postnarkotische Schlafstufe (Analogie schlafstadium nach Loomis)	C-D	C-D	B	D	B	D	B	C	A-B	A-B
a) Ende Reaktion auf akust. Reiz	12 Min.	14 Min	15 Min.	12 Min	19 Min.	9 Min.	12 Min	11 Min	5 Min	8 Min
b) Intensität d. Reaktion (+, ++, +++)	+ (+)	++	(+)	++	+	+ (+)	(+)	+ (+)	(+)	(+)
Erwachen a) spontan			34 Min.		9 Min.		14 Min.	13 Min.	10 Min	9 Min
Erwachen b) akust. Reiz	31 Min.	35 Min.		16 Min		26 Min.				

Tabelle 4.

VERÄNDERUNGEN IM EEG NACH iv-PENTOTHAL INJEKTION BEI DEN JEWEILIGEN ABLEITUNGEN VON EINEM PATIENTEN WÄHREND DER BEHANDLUNG.

Dauer der Beta—, Delta— und postnarkotischen Schlafstadien, Tiefe des Nachschlafstadiums und Auswertung anderer Kriterien bei verschiedenen Pentothal-Ableitungen *vor* und *während* der Behandlung mit Megaphen comp.

(Frau M. Julie, Schizophrenie)

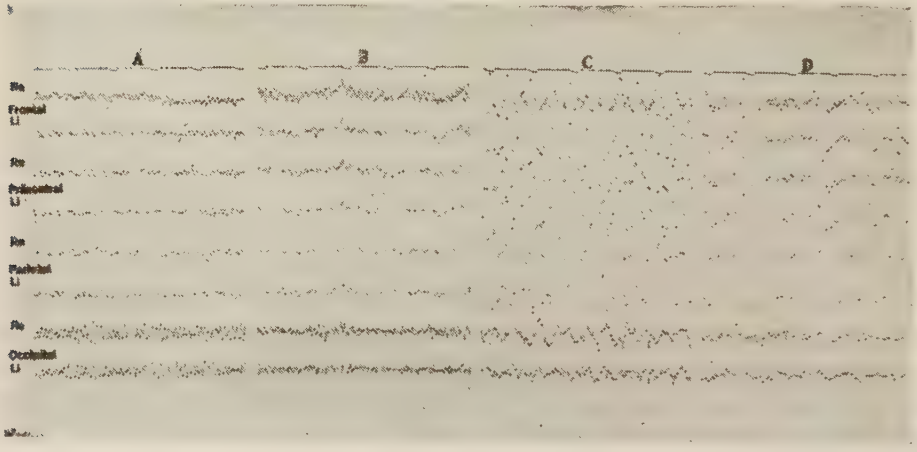

Abb. 3.

EEG-VERÄNDERUNGEN NACH vi-PENTOTHAL INJEKTION.

(Pentothal Dosis: 4 mg/kg, Injektionsgeschwindigkeit: 0,5 mg/kg/15 sec.) A. Ruhe EEG *vor* der Pentothal Injektion. B., C., D., EEG Stadien *nach* Pentothal Injektion. B. Stadium der Beta-Aktivität (Induktionsstadium ca 15 sec. — 1 min. 15 sec. nach Beginn der Injektion). C. Stadium der Delta-Aktivität (Narkotisches Stadium, ca 1 min. 15 sec. — 4 min. nach Beginn der Injektion). D. Stadium des postnarkotischen Schlafes (Pentothal Nachschlafstadium, eintreten des Schlafes ca 7-10 min. nach Beginn der Injektion).

(Frau Sch. Ilse 35 J., endogene Depression)

ichen Absinken der corticalen Wachaktivität. Es tritt eine Spannungsminderung mit flachen theta-Wellen (Abb. 2/IX) bis zu 13 - 16/sec. Spindeln (Abb. 2/X) bzw. 8 - 12/sec. Spindeln (Abb. 2/XI) auf.

Während im Stadium der delta-Aktivität die Versuchspersonen nicht weckbar sind (narkotisches Stadium), können sie im Stadium des postnarkotischen Schlafes geweckt werden. Beim Erwachen aus dem Pentothalnachschlaf zeigen die Patienten eine starke beta— und auch theta-Aktivität, selbst wenn das Ausgangs-EEG vor der Pentothalinjektion völlig frei davon war.

Um das Verhalten des Pentothal-EEGs während der medikamentösen Kuren vergleichend beurteilen und bestimmte Charakteristiken herausarbeiten zu können, wurden die EEG-Kurven nach der Pentothalinjektion nach verschiedenen Kriterien analysiert und die wichtigsten Veränderun-

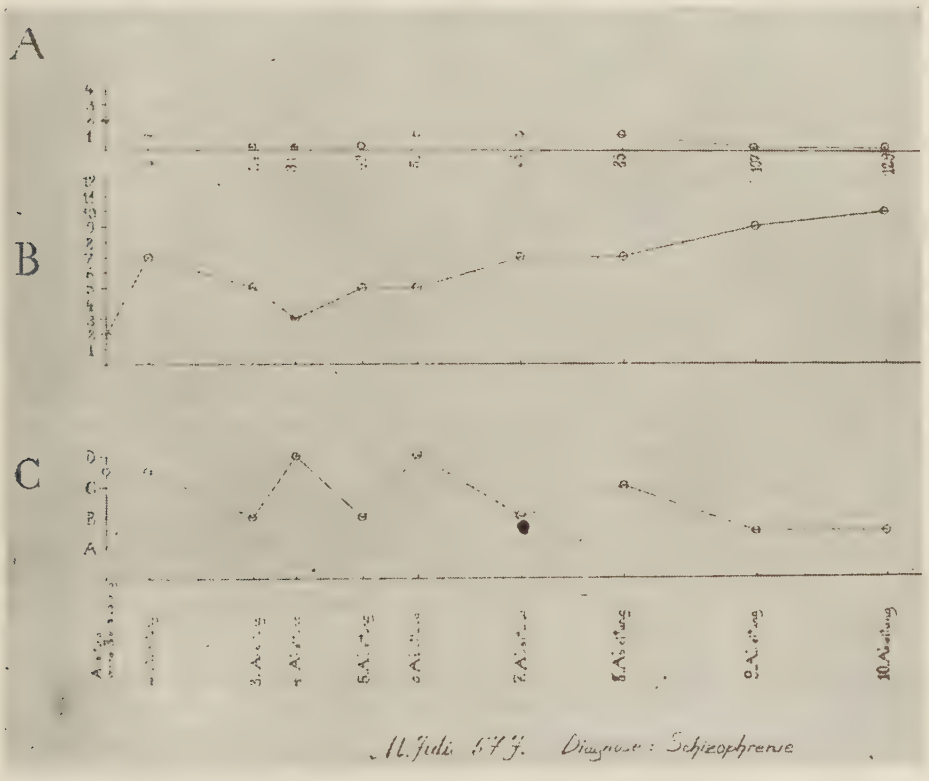

Abb. 4.

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER STADIEN DES PENTOTHAL-EEGs VOR UND WÄHREND DER MEGAPHEN COMP. BEHANLUNG BEI DERSELBEN PATIENTIN WIE TABELLE 4.

A. In der Abscisse: Behandlungstage. In der Ordinate: Dauer des Beta-Stadiums (15 sec = 1).
B. In der Abscisse: Behandlungstage. In der Ordinate: Dauer des Delta-Stadiums.
C. In der Abscisse: Behandlungstage. In der Ordinate: Tiefe des postnarkotischen Schlafes.

gen der Ableitungen vor und während der medikamentösen Kur aufgezeichnet (Tabelle 4). Es wurden vor allem 3 Hauptstadien im Pentothal-EEG für unsere Untersuchungen berücksichtigt (Abb. 3), die zeitliche Dauer der beta— und delta-Stadien gemessen, sowie die Tiefe des postnarkotischen Schlafstadiums ermittelt Aufgrund dieser Werte wurden Verlaufskurven für einzelne Stadien und Patienten gezeichnet (Abb. 4). Die Tiefe des Pentothalnachschlafes haben wir in Analogie an den von LOOMIS und Mitarbeitern (1938) aufgestellten Kriterien der Schlaftiefe beim physiologischen Schlaf, nach den Frequenzbereichen der Spindeln und langsamen Wellen gemessen.

Demnach läßt sich im postnarkotischen Pentothalschlaf das Auftreten von flachen theta— und delta-Wellen mit dem Stadium **B** des physiologischen Schlafes nach LOOMIS, das Auftreten von 13 - 16/sec. Spindelak-

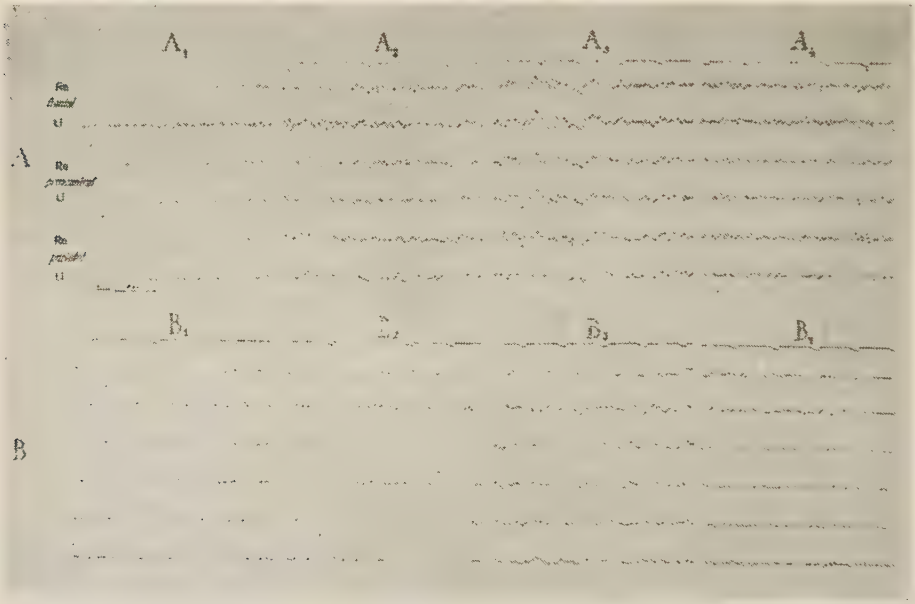

Abb. 5.

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN STADIEN DES PENTOTHAL-NACHSCHLAFES (postnarkotischer Schlaf) UND PHYSIOLOGISCHEN SCHLAFES BEIM GLEICHEN PATIENTEN.

A. Stadien des Pentothal-Nachschlafes.

A_1. Stadium der Spannungsminderung. A_2. Stadium der 13-16/sec. Spindel-aktivität. A_3 Stadium der 8-12/sec. Spindel und unregelmässigen Delta-Aktivität. A_4. Erwachen nach dem postnarkotischen Schlaf.

B. Stadien des physiologischen Schlafes.

B_1. B Stadium nach LOOMIS (leichter Schlaf). B_2. C Stadium nach LOOMIS (mässiger Schlaf). B_3. D Stadium nach LOOMIS (tiefer Schlaf). B_4. Erwachen nach dem physiologischen Schlaf.

Alle Stadien des Pentothal-Nachschlafes unterscheiden sich von denen des physiologischen Schlafes durch das Auftreten fronto-praezentral betonter schneller Beta-Wellen.

(Frau K. Paula 47 J., Schizophrenie)

tivität und unregelmäßigen, hochamplitudigen, langsamen delta-Wellen mit dem Stadium **C** nach LOOMIS und das Auftreten von 8 - 12/sec. Spindeln und hochamplitudigen, sehr langsamen, unregelmäßigen delta-Wellen mit dem Stadium **D** nach LOOMIS in Analogien setzen (Abb. 5).
Die geschilderten Aufzeichnungen über die Veränderungen der Stadien der beta— und delta-Aktivität sowie der Tiefe des Pentothalnachschlafes bei der Behandlung mit den angegebenen verschiedenen Medikamenten haben wir nach folgenden vier Fragestellungen ausgewertet :

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten des beta—, delta— oder postnarkotischen Stadiums und der Wirkung der psychotropen Medikamente unabhängig von der klinischen Diagnose und dem Krankheitsverlauf?

2. Inwieweit beeinflußt das Ausgangs-EEG die Veränderungen des Pentothal-EEGs bei der Behandlung?

3. Inwieweit beeinflußt die Art der psychotischen Erkrankung das Pentothal-EEG? (Vergleich zwischen endogenen Depressionen und Schizophrenien)

4. Finden sich bei psychotisch Erkrankten positive Korrelationen zwischen den Veränderungen des «Pentothal-EEGs» während der Behandlung und dem therapeutischen Effekt?

3.) Ergebnisse.

A. Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des Pentothal-EEGs während der medikamentösen Behandlung und der «substanzeigenen» Wirkung.

Zur Klärung der Frage, ob zwischen den Veränderungen im EEG nach iv-Pentothalinjektion während der medikamentösen Kuren und der substanzeigenen Wirkung unabhängig von der klinischen Diagnose und dem Krankheitsverlauf Zusammenhänge bestehen, wurden 31 Kuren mit Megaphen comp., 14 mit KS-75, 11 mit Decentan, 9 mit Melleril, 11 mit Megaphen und 22 mit Randolectil ausgewertet. Von jedem Patienten wurde die zeitliche Dauer des beta— und delta-Stadiums der während der Behandlung durchgeführten Pentothalableitungen gemessen (Tabelle 4) und ein Durchschnittswert ermittelt. Durch den Vergleich dieses Wertes mit dem entsprechenden Wert vor der Behandlung konnte festgestellt werden, ob durch die jeweilige psychotrope Droge eine Verlängerung oder Verkürzung dieser Stadien bewirkt wird. Auf diese Weise wurde die Wirkung von 6 Substanzen auf das beta— bzw. delta-Stadium im Pentothal-EEG ermittelt und die Häufigkeit der zeitlichen Zu— oder Abnahme der Pentothalstadien für die jeweilige Substanzkur in Prozenten berechnet (Abb. 6). Wenn wir z.B. bei 20 Kuren mit einer Substanz bei 15 Patienten im Durchschnittswert eine Verlängerung des delta-Stadiums und bei 5 eine Verkürzung gegenüber dem Befund vor der Behandlung beobachteten,

nahmen wir an, daß 75% der Kuren unter dieser Substanz eine Zunahme und 25% eine Abnahme des delta-Stadiums im Pentothal-EEG verursachen.

Die Veränderung der Tiefe des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG während einer Kur wurde ebenfalls durch den Vergleich der Schlaftiefe vor der Behandlung mit der Druchschnittsschlaftiefe während der Behandlung ermittelt und die Zu— oder Abnahme der Tiefe des Pentothalnachschlafes für die jeweilige Substanzkur ebenfalls in Prozenten errechnet (Abb. 6).

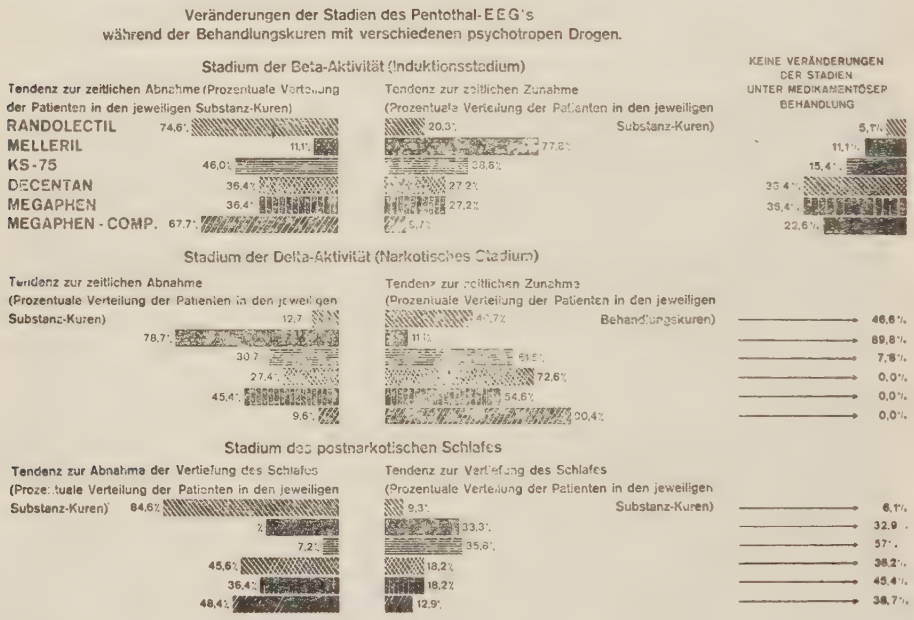

Abb. 6.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die verschiedenen psychotropen Drogen den Pentothalablauf im EEG während einer Behandlung unabhängig von der klinischen Diagnose und dem Krankheitsverlauf unterschiedlich beeinflussen. Zwei Substanzen, das Randolectil und Megaphen comp., haben in überwiegendem Ausmaß das beta— und delta-Stadium und den Pentothalnachschlaf beeinflußt, im Sinne einer Verkürzung des beta und einer geringsten Abnahme des delta-Stadiums, sowie einer Erniedrigung der Tiefe des Pentothalnachschlafes (genau wie Decentan). Dies läßt den Schluß zu, daß es sich hier um eine durchschlagende, der betreffenden Substanz eigene Wirkung handelt. Melleril zeigt in Bezug auf das Verhalten der beta und delta-Aktivität den entgegengesetzten Effekt wie die beiden vorgenannten Stoffe. Hierbei muß es sich demnach auch um eine an die Substanz gebundene Eigentümlichkeit handeln. In-

teressanterweise zeigt Melleril allerdings keinen einheitlichen Einfluß auf die Tiefe des Pentothalnachschlafes.

Wir haben diese pauschale Berechnung ergänzt durch eine Zusammenstellung der genannten Befunde wie sie sich in ihrer zeitlichen Abfolge ergeben haben. In dieser Zusammenstellung sind nur zwei Gruppen einander gegenübergestellt worden. Jede Gruppe enthielt 10 Patienten. Diese Beschränkung war notwendig, weil es sich darum handelte, rein mit gleichen Bedingungen (Medikamentdosen, Zahl und zeitliche Intervalle der Ableitungen) vergleichen zu können. Die erste Gruppe war ausschließlich mit Randolectil (durchschnittliche Tagesdosis 30 mg) und die zweite mit Melleril (durchschnittliche Tagesdosis 300 mg) behandelt worden. Von den wöchentlich durchgeführten Pentothalableitungen bei allen Patienten wurden hinsichtlich der Dauer der einzelnen Stadien (beta— und delta-Stadium) im Pentothal-EEG jeweils die Mittelwerte errechnet, des weiteren die Durchschnittstiefe des postnarkotischen Schlafes (Abb. 7).

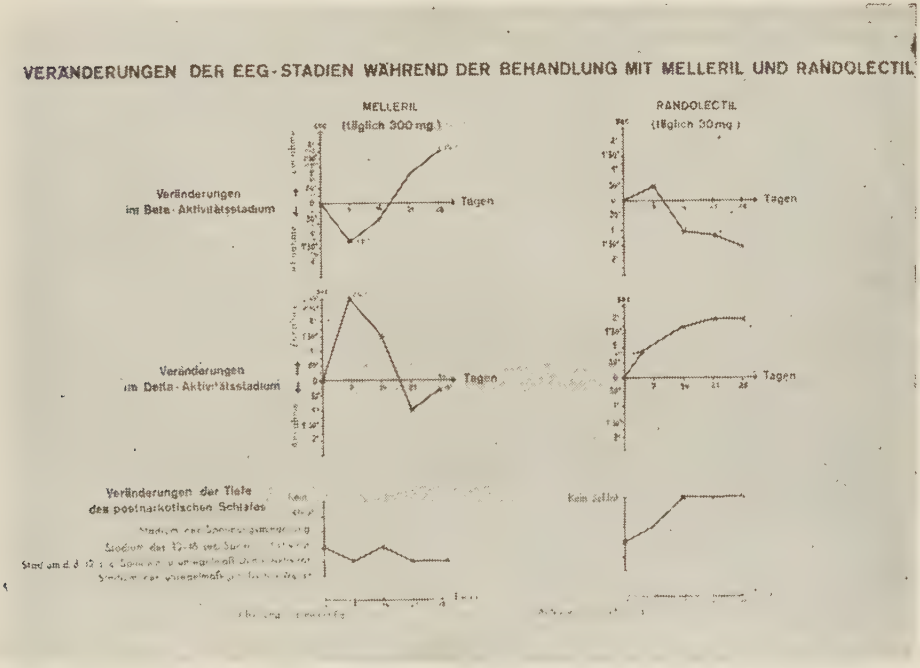

Abb. 7.

Die Mittelwerte für die Dauer der beta— und delta-Aktivität wurden wie folgt errechnet: Es wurde zuerst die zeitliche Dauer des beta-Stadiums bei allen Patienten addiert und durch die Anzahl der Patienten (10) geteilt. Der somit gefundene Wert wurde als mittlerer Ausgangswert für die Dauer des beta-Aktivitätsstadiums für die ganze Gruppe angenommen.

In wöchentlichen Abständen wurden während der Behandlung bei allen Patienten Pentothal-EEG vorgenommen. Aus dem Pentothal-EEG von 10 Patienten, der ersten bzw. zweiten, dritten und vierten Woche nach Beginn der Behandlung errechneten wir jede Woche die Durchschnittsdauer des beta— und delta-Stadiums ebenfalls für die ganze Gruppe. Differenzen zwischen dem Ausgangswert vor der Behandlung und dem jeweils gefundenen wöchentlichen Wert wurden in der Abb. 7 in der Ordinate, bei Zunahme des beta-Stadiums als positiv, bei Abnahme als negativ eingezeichnet (15 sec. = 1 Einheit). Auf der Abszisse trugen wir die Behandlungstage ein.

Um die Veränderung der Tiefe des postnarkotischen Schlafes darstellen zu können, wurden die bei den Pentothalableitungen vor der Behandlung festgestellte mittlere Schlaftiefe und die bei den wöchentlichen Pentothalableitungen gefundene mittlere Schlaftiefe errechnet und die Differenz positiv oder negativ auf der Ordinate eingetragen.

Die Analyse dieser Aufstellung (Abb. 7) ergibt, daß zu Beginn der Mellerilbehandlung eine im Durchschnitt 1 min. 15 sec. Verkürzung des beta-Stadiums zu beobachten ist, während nach vierwöchiger Behandlung eine deutliche Zunahme des beta-Stadiums (gegenüber dem Ausgangswert für die ganze mit Melleril behandelte Gruppe eine Verlängerung von 1 min. 45 sec) eintritt. Dagegen findet sich zu Beginn der Randolectilbehandlung eine Zunahme der beta-Aktivität (für die ganze Gruppe im Durchschnitt gegenüber der Ausgangslage 30 sec. Verlängerung), während im Laufe der weiteren Behandlung eine starke Abnahme (4 Wochen nach Beginn der Randolectilbehandlung im Durchschnitt 1 min. 30 sec. Verkürzung) zu verzeichnen ist. Die delta-Aktivität nimmt bei Beginn der Mellerilbehandlung sehr stark zu (Verlängerung des delta-Stadiums gegenüber dem Ausgangsmittelwert 2 min. 45 sec.), und nach 3 - 4 Wochen nimmt sie wieder ab und fällt sogar unter die Ausgangslage. Bei der Randolectilbehandlung ist dagegen eine fortlaufende Vermehrung der delta-Aktivität (nach dreiwöchiger Behandlung im Durchschnitt 2 min. Verlängerung des delta-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert) zu beobachten. Der postnarkotische Schlaf zeigt während der Mellerilbehandlung im Durchschnitt keine wesentliche Änderung gegenüber vor der Behandlung. Bei der Randolectilbehandlung aber ist im Durchschnitt eine deutliche Abnahme der Tiefe des postnarkotischen Schlafes zu bemerken, so daß nach einer zwei— bis dreiwöchigen Kur bei dem Großteil der Patienten (7 bzw. 8 von 10 Patienten) kein postnarkotischer Schlaf zu erkennen ist

Hierbei kommt klar zum Ausdruck, daß Randolectil und Melleril die Stadien der beta— und delta-Aktivität und des postnarkotischen Schlafes des Pentothal-EEGs in verschiedenen Phasen der Behandlung unterschiedlich beeinflußen. Während das Randolectil zu Beginn der Behandlung im Durchschnitt eine Verlängerung des Stadiums der beta-Ativität und später eine zunehmende Verkürzung verursacht, beobachtet man bei Mel-

lerilkuren zu Beginn der Behandlung eine Verminderung, später eine Vermehrung der beta-Aktivität. Die Tiefe des postnarkotischen Schlafes erfährt während der Randolectilbehandlung eine fortdauernde Minderung. Bei Mellerilkuren wird er nicht wesentlich beeinflußt, läßt aber eine Tendenz zu geringer Vertiefung erkennen. Die delta-Aktivität (das narkotische Stadium) nimmt im Pentothal-EEG während der Randolectilbehandlung laufend zu; bei der Mellerilbehandlung ist dagegen zu Beginn der Kuren eine sehr starke Vermehrung und später eine Verminderung der delta-Wellen festzustellen.

B. Zusammenhänge zwischen den Veränderungen im Ruhe-EEG und denen im Pentothal-EEG während der medikamentösen Behandlung.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß für die Änderung des Pentothal-EEGs die «substanzeigene» Wirkung sicherlich von Bedeutung ist, mußten wir der Frage nachgehen, inwieweit auch das Ruhe-EEG vog diesen Substanzen sichtbar beeinflußt wird und die Möglichkeit besteht, Zusammenhänge zu finden zwischen a) dem Vorhandensein, b) der Art der Verän-

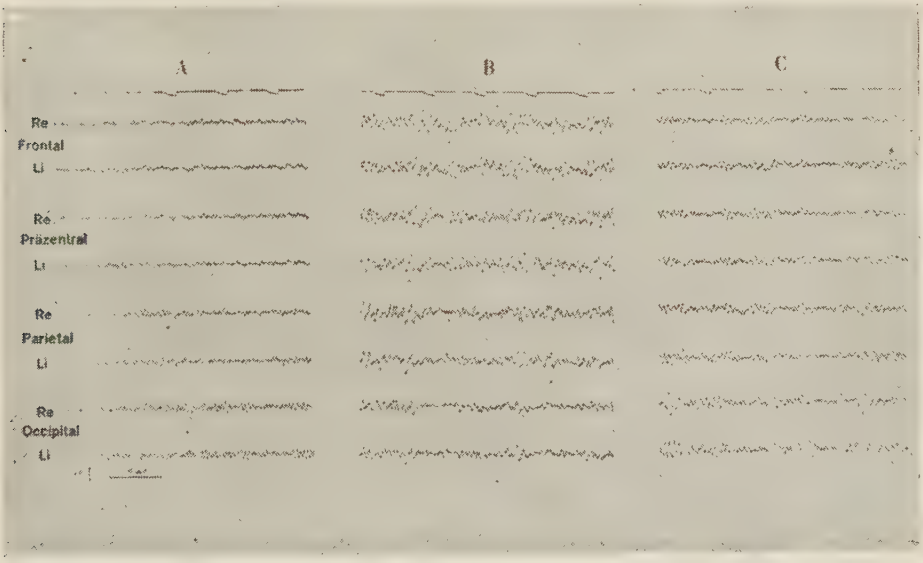

Abb. 8.

EEG-VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER MELLERILBEHANDLUNG.

A. Ableitung *vor* der Behandlung (vermehrt schnelle Alpha-Wellen, frontopraecentral betont flache Theta-Wellen).
B. Ableitung 8 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 2400 mg Melleril, starke Verlangsamung und Dysrhythmie).
C. Ableitung 36 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 7800 mg Melleril, vermehrte Frequenzlabilität und Auftreten von relativ häufigen schnellen Beta-Wellen. Langanhaltende «labile Phase»).

(Frau H. Anna 48 J., endogene Depression)

derungen im Pentothal-EEG und den durch die Medikation auftretenden im Ruhe-EEG.

Aus unseren eigenen Untersuchungen, sowie denen anderer Forscher geht hervor (FINK, 1959; GOLDMAN, 1959; SCHNEIDER et al., 1960; u.a.) daß psychotrope Substanzen bezüglich der Beeinflußung des Ruhe-EEGs verschiedene «Reaktionstypen» darstellen. Megaphen, Melleril und KS-75 rufen während der chronischen Behandlung zu Beginn der Kur eine starke Frequenzverlangsamung mit Amplitudenzunahme und dysrhythmischen Veränderungen hervor (Abb. 8). Diese Veränderungen sind jedoch nicht konstant. Sie zeigen von Tag zu Tag starke Variationen in Bezug auf Ausprägung des Grundrhythmus und die Frequenz (ausgeprägte Labilitätsphase). Nach einer drei— bis vierwöchigen Behandlung lassen diese Veränderungen (hochamplitudige verlangsamte Wellen und dysrhythmische Störungen) nach. In der «Spätphase» der Behandlung findet sich bei den Megaphenkuren häufig ein gut ausgeprägter alpha-Rhythmus mit vermehrten Synchronisierungs— und Rhythmisierungstendenzen, sowie eine geringe Verlangsamung im EEG (sogenannte stabile Spätphase; Abb. 9). während bei Melleril und KS-75 eine solche «Stabilisierung» meist vermißt wird. Hier persistiert gewöhnlich eine frequenzlabile Aktivität mit vermehrten beta-Wellen.

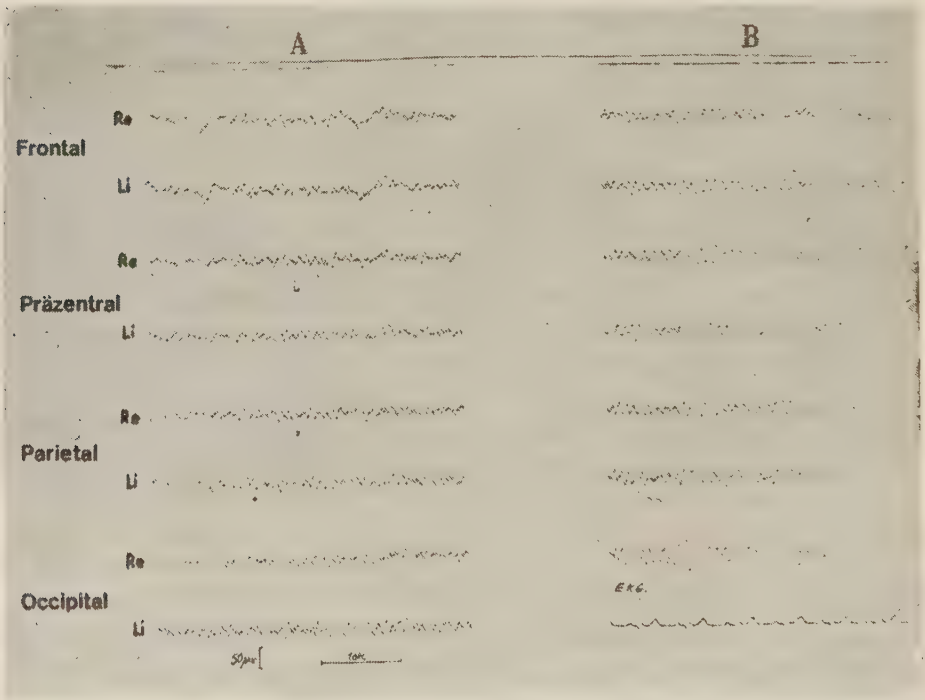

Abb. 9.

EEG-VERÄNDERUNGEN BEI LANGDAUERNDER MEGAPHENBEHANDLUNG.
A. Ableitung *vor* der Behandlung.
B. Ableitung 157 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 56,4 gr. Megaphen).

Randolectil, Decentan und Megaphen comp. rufen nur eine sehr kurzdauernde «Labilisierung» im EEG hervor und führen schnell zu einer «Stabilisierung», die charakterisiert ist durch eine Synchronisierung, Rhythmisierung und Verlangsamung im alpha-Bereich mit erhöhtem alpha-Index (Abb. 10).

Diesen, im Laufe der medikamentösen Behandlung mit den beiden Substanzgruppen erzeugten Veränderungen im Ruhe-EEG entsprechen die von uns festgestellten Befunde bezüglich des Verhaltens der Stadien der beta— und delta-Aktivität im Pentothal-EEG, und zwar wenn durch die Behandlung im Ruhe-EEG Verlangsamung auftritt, ist eine Verlängerung des delta-Aktivitätsstadiums und Verkürzung des beta-Stadiums im Pentothal-EEG zu beobachten, und wenn das Ruhe-EEG beschleunigt wird, ist eine Zunahme des beta-Stadiums und Abnahme des delta-Stadiums festzustellen (Abb. 11 und 12). Weiterhin konnten wir feststellen, daß das Verhalten des Pentothalnachschlafes anscheinend nicht mit dem Auftreten der beta— oder delta-Aktivität im Ruhe-EEG in Zusammenhang

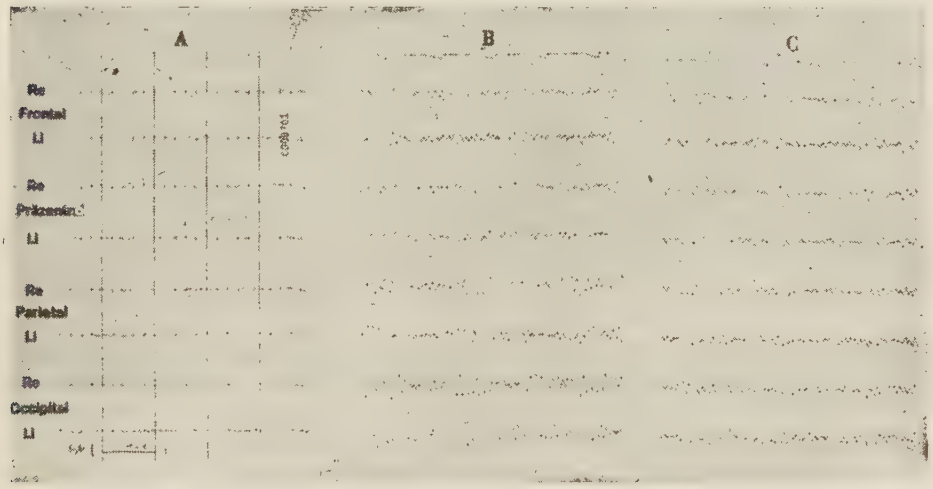

Abb. 10.

EEG VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER RANDOLECTILBEHANDLUNG.

A. Ableitung vor der Behandlung (flache, desynchronisierte, schnelle Beta-Aktivität «Choppy» Aktivität).

B. Ableitung 5 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 150 mg Randolectil. Starke Zunahme des Alpha-Indexes mit Synchronisations— und Rhythmisierungstendenzen. Verschwinden der «Choppy» Aktivität, sogenannte stabile Phase. Klinisch, deutliches Nachlassen der paranoiden Gedanken).

C. Ableitung 29 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 780 mg Randolectil. Deutliche Verlangsamungstendenzen mit Auftreten von 4-7/sec. Wellen).

(Herr K. Oswald 29 J. Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie)

zu bringen ist, sondern eine deutliche Abhängigkeit vom alpha-Index (prozentuale Ausprägung der alpha-Wellen in der Zeiteinheit) und der Synchronisierung und Rhythmisierung zeigt. Die Zunahme des alpha-Indexes im Ruhe-EEG geht mit dem Nachlassen der Tiefe des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG einher (Abb. 13).

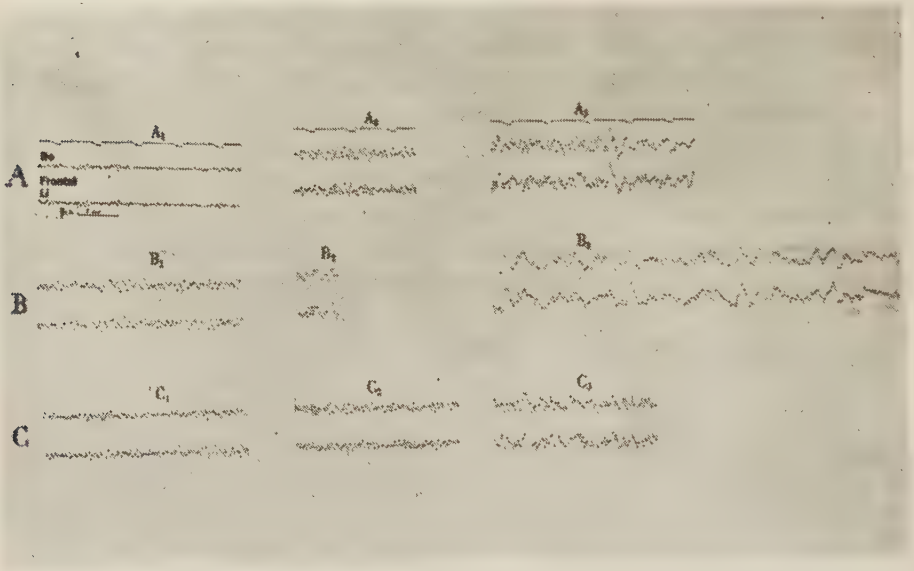

Abb. 11.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN MEDIKAMENTBEDINGTEN VERÄNDERUNGEN IM RUHE-EEG UND DEN VERÄNDERUNGEN IM BETA— UND DELTA-STADIUM DES PENTOTHAL-EEG's.

A. Ableitung *vor* der Behandlung:

EEG vor der Pentothal Injektion. A_1. flache Alpha und Theta-Wellen.

EEG nach der Pentothal Injektion. A_2. Stadium der Beta-Aktivität (45 sec. lang)

EEG nach der Pentothal Injektion. A_3. Stadium der Delta-Aktivität (1 min. 15 sec. lang)

B. Ableitung 8 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 1600 mg KS 75).

EEG vor der Pentothal Injektion. B_1. Auftreten von dysrhythmischen Veränderungen mit starker Verlangsamung.

EEG nach der Pentothal Injektion. B_2. Stadium der Beta-Aktivität (30 sec. kürzer als A_2.)

EEG nach der Pentothal Injektion. B_3. Stadium der Delta-Aktivität 1 min. 15 sec. länger als A_3.)

C. Ableitung 35 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 7000 mg KS 75).

EEG vor der Pentothal Injektion. C_1. Frequenzlabilität mit vermehrten Beta-Wellen)

EEG nach der Pentothal Injektion. C_2. Stadium der Beta-Aktivität (15 sec. länger als A_2.)

EEG nach der Pentothal Injektion C_3. Stadium der Delta-Aktivität (15 sec. kürzer als A_3.)

(Frau L. Hermine 43 J., endogene Depression)

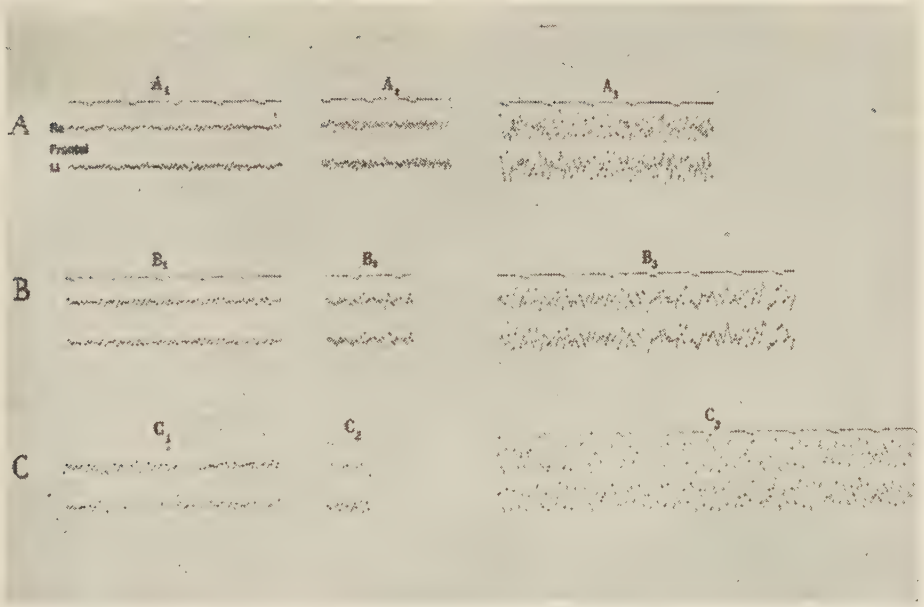

Abb. 12.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN MEDIKAMENTBEDINGTEN VERÄNDERUNGEN IM RUHE-EEG UND DEN VERÄNDERUNGEN IM BETA— UND DELTA-STADIUM DES PENTOTHAL-EEG's.

A. Ableitung *vor* der Behandlung:

EEG vor der Pentothal Injektion. A_1. flache schnelle Beta-Wellen und gering ausgeprägter Alpha-Rhythmus.

EEG nach der Pentothal Injektion. A_2. Stadium der Beta-Aktivität (45 sec. lang)

EEG nach der Pentothal Injektion. A_3. Stadium der Delta-Aktivität (1 min. 15 sec. lang)

B. Ableitung 6 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 48 mg Decentan)

EEG vor der Pentothal Injektion. B_1. starke Zunahme des Alpha Indexes mit leichten Verlangsamungs—, Rhythmisierungs— und Synchronisierungstendenzen.

EEG nach der Pentothal Injektion. B_2. Stadium der Beta-Aktivität (15 sec. kürzer als A_2.)

EEG nach der Pentothal Injektion. B_3. Stadium der Delta-Aktivität (30 sec. länger als A_3.)

C. Ableitung 46 Tage *nach* Beginn der Behandlung (insgesamt 276 mg Decentan)

EEG vor der Pentothal Injektion. C_1. Verlangsamung des Grundrhythmus mit Vermehrten Theta— und Delta-Wellen.

EEG nach der Pentothal Injektion. C_2. Stadium der Beta-Aktivität (30 sec. kürzer als A_2.)

EEG nach der Pentothal Injektion. C_3. Stadium der Delta-Aktivität (1 min. 15 sec. länger als A_3., starke Zunahme der Verlangsamung.)

(Frau K. Paula 50 J., Schizophrenie)

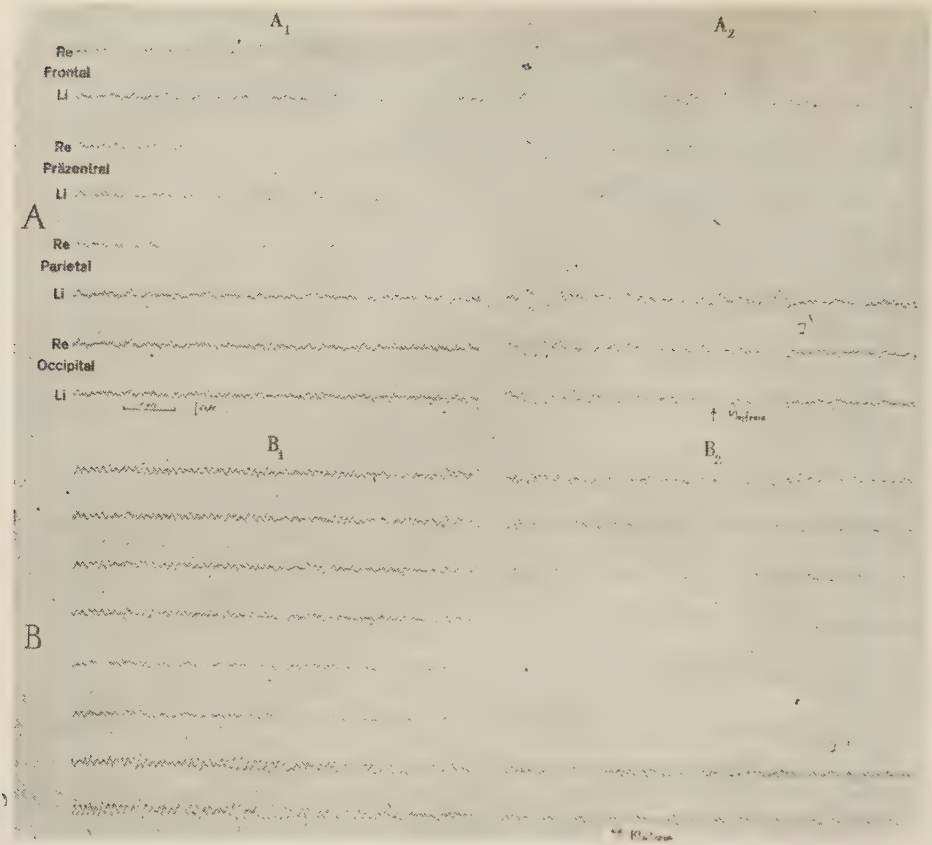

Abb. 13.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN MEDIKAMENTBEDINGTEN VERÄNDERUNGEN IM RUHE-EEG UND VERHALTEN DES POSTNARKOTISCHEN SCHLAFES IM PENTOTHAL-EEG

A. Ableitung *vor* der Behandlung:

EEG vor der Pentothal Injektion. A_1. flaches EEG mit gering ausgeprägtem Alpha Rhythmus und relativ vermehrten 5-7/sec. Wellen.

EEG 7 min. nach Beginn der Pentothal Injektion. A_2. postnarkotisches Schlafstadium mit 14-16/sec. Spindelaktivität, analog Stadium C nach LOOMIS, «mässiger Schlaf». Starke Reaktion auf akustischen Reiz.

B. Ableitung nach 1256 mg Decentan (täglich 32 mg)

EEG vor der Pentothal Injektion. B_1. gut ausgeprägter, verlangsamter rhythmisierter, bilateral-synchroner Alpha Rhythmus.

EEG 7 min. nach Beginn der Pentothal Injektion. B_2. kein postnarkotisches Schlafstadium, 5-7/sec. Wellen und ausgeprägte teils langsame teils schnelle Beta-Wellen. Keine Reaktion auf Klopfreiz.

Inwieweit ein gut ausgeprägter alpha-Rhythmus mit hohem alpha-Index im Ruhe-EEG für das geschilderte Verhalten im Pentothal-EEG verantwortlich ist, haben wir eine Kontrollgruppe von 100 Patienten un-

tersucht, die keine seelischen Störungen zeigten und nicht mit psychotropen Drogen behandelt wurden. Von diesen Patienten hatten 25 im Pentothal-EEG keinen postnarkotischen Schlaf. Das Ruhe-EEG dieser Kranken zeigte in 14 Fällen ein reines alpha-EEG (über 75% alpha-Index), in 10 ein gemischtes EEG mit vermehrten verlangsamten Wellen (über 75% theta— und delta-Aktivität) und alpha-Wellen. Nur in einem Fall fand sich ein reines beta-EEG ohne alpha-Wellen. (Tabelle 5). 34 Patienten zeigten dagegen einen ausgesprochen tiefen Pentothalnachschlaf. Davon hatten 18 ein Ruhe-EEG vom reinen beta-Typ. In 8 Fällen fand sich eine starke Ausprägung der theta— und delta-Wellen. Nur in 8 Fällen ließ sich ein EEG vom reinen alpha-Typ erkennen.

ZUSAMMENHANGE ZWISCHEN RUHE-EEG UND DEM VERHALTEN DES POSTNARKOTISCHEN SCHLAFES BEI NICHT PSYCHOTISCH ERKRANKTEN

Ausgangs Ruhe-EEG's / Das Verhalten des postnarkotischen Schlafes nach Pentothal Injektion	Ausgangs EEG mit Alpha-Index von über 75% (Alpha-EEG)	Beta-Aktivität über 75% (Beta-EEG)	Theta- und Delta-Aktivität über 75% (gemischtes EEG)
kein postnarkotischer Schlaf	14	1	10
Auftreten des postnarkotischen Schlafes (Analog C-D Stadium nach Loomis)	8	18	8

Tabelle 5

Die statistische Berechnung dieses Materials ergibt, daß beim Ruhe-EEG vom reinen alpha-Type im Vergleich zum Ruhe-EEG vom reinen beta-Typ für das Auftreten eines postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit besteht

$$r = 0{,}604 \quad \begin{matrix} + \ 0{,}2104 \\ - \ 0{,}3219 \end{matrix} \quad [*]$$

C. Zusammenhänge zwischen der Art der Erkrankung und den Veränderungen des Pentothal-EEGs **vor** der medikamentösen Behandlung.

Wie wir eingangs berichtet haben, wurden bisher keine pathognomo-

[*] Statistische Methoden siehe Seite 60.

nischen Veränderungen für die einzelnen psychotischen Krankheitsbilder im Ruhe-EEG festgestellt. Es haben sich jedoch gewisse Unterschiede in der Ausprägung der alpha-Aktivität bei endogen depressiv und schizophren Erkrankten finden lassen (BERGER, 1933; LEMERE, 1936). Es zeigte sich häufig bei schizophrenen Patienten ein flaches EEG mit verminderter alpha-Ausprägung und vermehrten, niedergespannten, desorganisierten schnellen beta-Wellen (DAVIS, 1939, 1940, 1941; KENNARD et al., 1956; KENNARD und SCHWARTZMANN, 1957), während bei endogen depressiv Erkrankten relativ oft alpha-EEG beobachtet wurden. Zur Nachprüfung dieser Befunde haben wir aus unserem Krankengut bei einer Gruppe von 73 sicheren, akuten Schizophrenien (meist Ersterkrankung) mit 100 endogenen Depressionen, die vorher nicht behandelt worden sind und ohne organische Nebenbefunde waren, die Ruhe-EEG nach bestimmten Kriterien ausgewertet. Zur Auswertung der einzelnen EEG-Kurven wurde die Anzahl der 14 - 30/sec. Wellen (beta-Bereich), 8 - 13/sec. Wellen (alpha-Bereich) und 3 - 7/sec. Wellen (theta— und delta-Bereich) über eine Strecke von 60 sec. (ein Kurvenabschnitt von 180 cm.) gezählt und die prozentuale Beteiligung der beta—, alpha— und theta-/delta-Wellen errechnet (Wellenindex). Je nach Ausprägung der drei Frequenzbereiche (beta-Dominanz, alpha-Dominanz, theta-/delta-Dominanz und gleichmäßige Ausprägung von verschiedenen Frequenzbereichen) wurde das EEG in eine der vier Hauptgruppen bzw. eine der 16 Untergruppen, die in der Tabelle 6 dargestellt sind, eingeordnet.

ANALYSE DES RUHE-EEG's BEI DEPRESSIV UND SCHIZOPHREN ERKRANKTEN

	Beta-Dominanz				Alpha-Dominanz				Theta- und Delta-Dominanz				gleichmässige Ausprägung von			
	>80 %	60-80 / 20-30	60-80 / 20-30	40-60 / 20-30 / 20-30	>80 %	60-80 / 20-30	60-80 / 20-30	40-60 / 20-30 / 20-30	>80 %	60-80 / 20-30	60-80 / 20-30	40-60 / 20-30 / 20-30	Beta u. Alpha	Beta u. Theta	Alpha u. Theta	Alpha Beta Theta
	Beta	Beta u. Alpha	Beta u. Theta	Beta Alpha Theta	Alpha	Alpha u. Beta	Alpha Theta	Alpha Theta Beta	Theta	Theta u. Beta	Theta u. Alpha	Theta Alpha Beta	50 % / 50 %			
Schizophrene Patienten	12	6	1	3	2	9	1	2			1		23	2	5	
Depressive Patienten	9	9	3	5	5	13	4	11	1	3	1	1	33		3	1

Tabelle 6.

Vergleicht man die Verteilung der Frequenzbereiche bei schizophren und depressiv Erkrankten (Tabelle7) mit dem X^2— Verfahren, so läßt sich sagen, daß zwischen alpha-Dominanz und Depression einerseits und beta-

Dominanz und Schizophrenie andererseits ein echter und nicht durch Zufall vorgetäuschter Zusammenhang besteht; d.h. bei unserem Material findet sich bei akut schizophrenen Patienten im Vergleich zu depressiven eine signifikant verminderte alpha-Ausprägung

($X^2 = 8{,}8361$; X^2 P = 0,01 = 6,63
korrigiertes X^2 yates = 7,6)

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GRUNDRHYTHMUS IM RUHE-EEG UND DEPRESSION bzw. SCHIZOPHRENIE

Ruhe - EEG / Diagnose	Beta - Dominanz	Alpha - Dominanz	Gesamtsumme
Depressiv Erkrankte	26	41	67
Schizophren Erkrankte	25	11	36
	51	52	103

Tabelle 7.

Tabelle 7.

Nach diesen Befunden, daß auf der einen Seite schizophrene Patienten im Vergleich zu depressiv Erkrankten häufiger ein Ruhe-EEG mit verminderter alpha-Ausprägung haben, und auf der anderen Seite die EEG mit ausgeprägtem alpha-Rhythmus gegenüber den EEG mit verminderter alpha-Ausprägung und vermehrter beta-Aktivität ein verändertes Verhalten der Stadien im Pentothal-EEG zeigen, ist verständlich, daß zwischen den Veränderungen im Pentothal-EEG und der Art der Erkrankung ein gewisser Zusammenhang besteht.

Unsere schizophrenen Patienten ließen im Pentothal-EEG vor der Behandlung gegenüber den depressiv Erkrankten ein im Durchschnitt langanhaltendes beta—, häufiger kurzanhaltendes delta— und verlängertes, vertieftes Nachschlafstadium erkennen. Wenn sich auch nach unseren Untersuchungen im Pentothal-EEG keine «spezifischen» Befunde für Depression und Schizophrenie ergeben haben, so kann aber die Häufigkeitsver-

teilung der alpha— und beta-Aktivität im Ruhe-EEG mit ihren Konsequenzen im Pentothal-EEG als «krankheitsbedingt» angesehen werden.

D. Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Stadien im Pentothal-EEG und den therapeutischen Resultaten während der medikamentösen Behandlung.

Ohne Berücksichtigung der Art und Dosierung der psychotropen Medikamente wurde das Verhalten des elektroencephalographischen «Pentothalverlaufes» während der medikamentösen Kuren studiert und Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des beta—, delta— und postnarkotischen Stadiums mit dem therapeutischen Erfolg gesucht. Das Patientengut ist in zwei Gruppen eingeteilt worden: In der ersten Gruppe befanden sich 37 Schizophrene, in der zweiten 50 endogen depressive Kranke. Davon waren für die statistische Bearbeitung des Verhaltens der beta— und delta-Stadien nur 29 schizophrene und 42 depressive Patienten geeignet.

Wie wir schon in Abb. 4 darstellten, haben wir bei jedem Patienten die Dauer der beta-Aktivität (Induktionsstadium), der delta-Aktivität (narkotisches Stadium) und das Vorhandensein und die Ausprägung des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG während der medikamentösen Behandlung kurvenmäßig aufgezeichnet. Die erhaltenen Mittelwerte für die Dauer der Stadien des Pentothal-EEGs **während** der Behandlung wurden mit den Werten **vor** der Behandlung verglichen und die Ergebnisse mit den klinisch-therapeutischen Resultaten in Zusammenhang gebracht. Die therapeutischen Resultate wurden unterteilt in:

— = keine Besserung,	(Keinerlei Ein fluss auf das Krankheitsgeschehen)
+ = leichte Besserung	(Besserung der Symptomatologie, jedoch noch nicht entlassungsreif),
++ = mäßige Besserung	(entlassungsreif mit Restsymptomen),
+++ = gute Besserung	(volle Remission mit sozialer Eingliederung).

a) Das Verhalten der beta-Aktivität.

Bei 31 von 42 depressiven Patienten (73,8%) konnten wir eine Abnahme der beta-Aktivität (mindestens 30 sec. Verkürzung des beta-Stadiums im Pentothal-EEG während der Behandlung) feststellen (Tabelle 8A). Unter diesen 31 Patienten zeigten 12 (38,7%) keine und 19 (61,3%) eine leichte, mäßige oder gute klinische Besserung. 8 von 42 Depressionen ließen eine Zunahme der beta-Aktivität (mindestens 30 sec. Verlängerung des beta-Stadiums) erkennen. Von diesen 8 Patienten wiesen 2 keine und 6 eine leichte, mäßige bzw. gute Besserung auf.

Bei 21 von 29 schizophren Erkrankten (72,4%) fand sich eine Abnahme der beta-Aktivität während der medikamentösen Behandlung (Tabelle

8B). 6 von diesen 21 (28,5%) zeigten klinisch keine Besserung. Bei 15 von 21 (71,5%) war dagegen eine leichte, mäßige oder gute Besserung des kli-

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BETA-STADIUM IM PENTOTHAL-EEG UND THERAPEUTISCHEM ERFOLG

A. Depressiv Erkrankte

Das Verhalten des Beta-Aktivitäts-stadiums im Pentothal-EEG / Therapeutischer Erfolg	kein	+/++/+++
Abnahme	12	19
Zunahme	2	6
nicht verändert	1	2

B. Schizophren Erkrankte

Das Verhalten des Beta-Aktivitäts-stadiums im Pentothal-EEG / Therapeutischer Erfolg	kein	+/++/+++
Abnahme	6	15
Zunahme	1	4
nicht verändert		3

Tabelle 8.

nischen Zustandsbildes zu beobachten. Von 29 schizophrenen Patienten ließen 5 eine Zunahme der beta-Aktivität während der Behandlung erkennen. Davon wiesen 1 Patient keine und 4 eine leichte, mäßige oder gute Besserung auf.

Die statistische Bearbeitung dieses Materials (Korrelationskoeffizient und T-Verfahren nach SCHELLING) ergab keinen echten Zusammenhang zwischen dem Verhalten des beta-Aktivitätsstadiums im Pentothal-EEG während der Behandlung und dem therapeutischen Erfolg, sowohl bei depressiv als auch schizophren Erkrankten:

Für Depression	$r = 0{,}1$
Für Schizophrenie	$r = 0{,}0..$

b) Das Verhalten der delta-Aktivität.

Bei 30 von 42 depressiv Erkrankten (61,6%) fand sich während der medikamentösen Kuren eine Zunahme der delta-Aktivität (mindestens 30 sec Verlängerung des delta-Stadiums) im Pentothal-EEG. Von diesen 30 Patienten zeigten 11 keine und 19 eine leichte, mäßige oder gute klinische Besserung. 8 Patienten ließen eine Abnahme der delta-Aktivität, davon 3 keine und 5 eine leichte, mäßige oder gute Besserung erkennen (Tabelle 9A).

Im Rahmen der schizophren Erkrankten wurde bei 20 von 29 (68,9%) der Patienten während der Behandlung im Pentothal-EEG eine Zunahme der delta-Aktivität festgestellt (Tabelle 9B). Von diesen 20 Patienten, die im Pentothal-EEG eine Verlängerung des delta-Stadiums zeigten, haben sich 5 (25%) nicht, und 15 (75%) leicht, mäßig oder gut gebessert. 7 Patienten wiesen eine Abnahme der delta-Aktivität auf, davon 2 keine und 5 leichte, mäßige oder gute Besserung.

Die statistische Bearbeitung unseres Materials ergab keinen echten Zusammenhang zwischen dem Verhalten des delta-Aktivitätsstadiums im Pentothal-EEG während der Behandlung und dem therapeutischen Erfolg, sowohl bei schizophrenen als auch bei depressiven Patienten:

Für Depression	$r = 0{,}00$
Für Schizophrenie	$r = 0{,}04$

c Das Verhalten des postnarkotischen Schlafes.

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten des postnarkotischen Schlafstadiums im Pentothal-EEG **vor** der Behandlung und dem klinisch-therapeutischen Resultat?

Von den 33 depressiven Patienten, die keine klinische Besserung aufwiesen, hatten vor der Behandlung 9 keinen und 24 einen mäßigen bis tiefen Schlaf (Tabelle 10A). Von den 17, die eine gute Besserung nach der Behandlung erkennen liessen, zeigten vor der Behandlung 4 keinen Schlaf und 13 mässigen bis tiefen Schlaf. Von 18 schizophrenen Patienten, die

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DELTA-STADIUM IM PENTOTHAL-EEG UND THERAPEUTISCHEM ERFOLG

A. Depressiv Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des Delta-Aktivitäts-stadiums im Pentothal-EEG	kein	+, ++, +++
Abnahme	3	5
Zunahme	11	19
nicht verä ndert	1	3

B. Schizophren Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des Delta-Aktivitäts-stadiums im Pentothal-EEG	kein	+, ++, +++
Abnahme	2	5
Zunahme	5	15
nicht verändert		2

Tabelle 9.

keine klinische Besserung durch die Behandlung erfahren hatten, zeigten 3 vor der Behandlung keinen, 15 mäßigen bis tiefen Schlaf. Von 19 Schizophrenen, bei denen durch die Behandlung eine leichte, mäßige oder gute klinische Besserung erzielt worden ist, hatten vor der Behandlung 5 keinen und 14 mäßigen bis tiefen Schlaf. (Tabelle 10B).

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN PENTOTHALNACHSCHLAF-VERHALTEN VOR DER MEDIKAMENTÖSEN BEHANDLUNG UND THERAPEUTISCHEM ERFOLG

A. Depressiv Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des postnarkotischen Schlafes	kein	+, ++, +++
kein Schlaf	9	4
mässiger bis Tiefschlaf	24	13

B. Schizophren Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des postnarkotischen Schlafes	kein	+, ++, +++
kein Schlaf	3	5
mässiger bis Tiefschlaf	15	14

Tabelle 10.

Tabelle 8.
Tabelle 9.
Tabelle 10.

Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, daß zwischen dem Vorhandensein des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG **vor** der Behandlung und dem klinischen Behandlungserfolg durch die medikamentöse Therapie bei

Schizophrenen und endogen depressiv Erkrankten kein Zusammenhang besteht.

2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten des postnarkotischen Schlafes **während** der Behandlung und dem klinisch therapeutischen Resultat?

Bei 12 von 33 depressiven Patienten, die unter der medikamentösen Behandlung keine Besserung zeigten, nahm der Pentothalnachschlaf wäh-

ZUSAMMENHANGE ZWISCHEN PENTOTHALNACHSCHLAF-VERHALTEN WÄHREND MEDIKAMENTOSER BEHANDLUNG UND THERAPEUTISCHEM ERFOLG

A. Depressiv Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des postnarkotischen Schlafes im EEG nach Pentothal	kein	+, ++, +++
Während der Behandlung Zunahme des Schlafes oder erstmaliges Auftreten eines postnarkotischen Schlafes	12	10
Keine Veränderung, Abnahme oder weder vor noch während der Behandlung Auftreten des Schlafes	21	7

B. Schizophren Erkrankte

Therapeutischer Erfolg / Verhalten des postnarkotischen Schlafes im EEG nach Pentothal	kein	+, ++, +++
Während der Behandlung Zunahme des Schlafes oder erstmaliges Auftreten eines postnarkotischen Schlafes	17	1
Keine Veränderung, Abnahme oder weder vor noch während der Behandlung Auftreten des Schlafes	1	18

Tabelle 11,

rend der Kur zu oder trat überhaupt erst auf (Tabelle 11A). Bei 21 nicht gebesserten Depressionen fand sich eine Verringerung des Pentothalnachschlafes oder überhaupt keine Veränderung. 7 von 17 endogenen Depressionen die eine klinische Besserung aufwiesen, zeigten eine Minderung der Tiefe des Nachschlafes oder auch während der Behandlung keinen postnarkotischen Schlaf. 10 gebesserte Depressionen wiesen eine Zunahme der Tiefe des Pentothalnachschlafes während der Kur auf. Von den 37 Schizophrenen wurden klinisch 19 Patienten gebessert (Tabelle 11B). Bei 18 von diesen Patienten nahm die Tiefe des postnarkotischen Schlafes während der Behandlung ab oder es konnte weder vor noch während der Behandlung ein Pentothalnachschlaf beobachtet werden. Nur bei einem Patient vertiefte sich der schon vor der Behandlung vorhandene postnarkotische Schlaf während der Behandlung. 17 von 18 therapieresistenten schizophrenen Patienten zeigten eine Vertiefung des postnarkotischen Schlafes während der Behandlung oder ein Auftreten desselben erst während der Kur.

Nach der statistischen Auswertung besteht bei 37 schizophrenen Patienten ein echter und nicht durch Zufall vorgetäuschter Zusammenhang zwischen «Pentothalnachschlaf tritt nicht auf oder vertieft sich nicht» und «gebessert» im Vergleich zu «tritt auf oder vertieft sich» und «nicht gebessert» ($T = 5{,}5$, $r = 0{,}892 \begin{smallmatrix} +\,0{,}06 \\ -\,0{,}132 \end{smallmatrix}$).

Bei 50 depressiven Patienten fand sich eher ein umgekehrtes Verhalten. Es ließ sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhalten des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG und dem klinisch-therapeutischen Erfolg nicht nachweisen

($T = -2{,}71$, $r = -0{,}214 \begin{smallmatrix} +\,0{,}09 \\ -\,0{,}10 \end{smallmatrix}$).

Die statistische Prüfung wurde nach dem SCHELLINGschen T-Verfahren oder mittels des Korrelationskoeffizienten r aus Vierfeldertafeln vorgenommen.

$$T = \frac{t - X_{\bar{t}}}{s_{\bar{t}}}$$

Der Zusammenhang wurde als signifikant bezeichnet, wenn $T \geqq 3$. ($P = 0{,}27\%$)

d) Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen haben erwiesen, daß die Veränderung der beta— oder delta-Aktivität (zeitliche Verkürzung oder Verlängerung des

Induktions— bzw. narkotischen Stadiums) im EEG nach iv-Pentothalgaben während der medikamentösen Behandlung in keinem signifikanten Zusammenhang mit den klinisch-therapeutischen Resultaten stehen. Man konnte jedoch eine Verminderung der beta-Aktivität sowohl bei gebesserten depressiven Patienten als auch schizophren Erkrankten in einem relativ hohen Prozentsatz (61,3% bzw. 72,4%) beobachten. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß depressive und schizophrene Patienten, die eine klinische Besserung erfuhren, in überwiegender Zahl (63,4% bzw. 75%) eine Zunahme der delta-Aktivität im EEG nach Pentothalinjektion aufwiesen. Zwischen den gebesserten schizophrenen und depressiven Patienten sind bezüglich der Veränderung der beta— oder delta-Aktivität während einer medikamentösen Kur keine sicheren Unterschiede vorhanden.

Das Verhalten des postnarkotischen Schlafes bei gebesserten depressiv und schizophren Erkrankten fiel unterschiedlich aus: Das Vorhandensein oder die Tiefe des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-EEG **vor** der Behandlung steht bei depressiven und schizophrenen Patienten in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit dem klinischen Erfolg unter psychotroper Behandlung. Dagegen steht jegliche Veränderung des postnarkotischen Schlafes (Neuauftreten, Nachlassen, Verschwinden, Vertiefen oder Verflachen) **während** der medikamentösen Kur bei schizophrenen Psychosen mit dem therapeutischen Resultat in engem Zusammenhang. Schizophrene Patienten, die vor ihrer Behandlung keinen Pentothalnachschlaf hatten und ihn auch während der Kur nicht bekamen, sowie Patienten, die vor der Behandlung einen postnarkotischen Schlaf zeigten, ihn jedoch während der Behandlung verloren, ließen gegenüber den übrigen statistisch signifikant erhöhte Heilerfolge erkennen.

V. BESPRECHUNG

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die durch iv-Pentothalinjektion erzeugten Veränderungen im EEG während der psychotropen Behandlung Umwandlungen erfahren. Je nach Art der Medikation und dem jeweiligen Ruhe-EEG ist in verschiedenem Grade eine Verkürzung oder Verlängerung der einzelnen Stadien im Pentothal-EEG (Stadien der beta— und delta-Aktivität) und Zu— oder Abnahme der Tiefe des Pentothalnachschlafes zu beobachten.

Die Ergebnisse der Pentothaluntersuchungen während medikamentöser Behandlung stimmen mit der Einteilung der Wirkungstypen der psychotropen Drogen überein, die aufgrund der Veränderungen des Ruhe-EEGs vorgenommen wurden. Wir stellten fest, daß Randolectil, Decentan und Megaphen comp. die bioelektrische Aktivität des Gehirns nach Pentothal anders beeinflussen als Melleril, KS-75 und Megaphen. Im besonderen ließ sich erkennen, daß die verschiedenen Stadien im Pentothal-EEG im Laufe der Behandlung bei den zur Untersuchung herangezogenen Hauptrepräsentanten beider Medikamentgruppen, Randolectil und Melleril, unterschiedliches Verhalten aufweisen. Ein Befund, der im Ruhe-EEG während der medikamentösen Kur nicht deutlich zum Ausdruck kommt. Damit kann das Pentothal-EEG als ein feinerer Indikator für die Medikamentwirkung als das Ruhe-EEG angesehen werden. Es erlaubt auch in gewissen Ausmaßen, durch Messung der im Pentothal-EEG auftretenden einzelnen Stadien die Ergebnisse quantitativ zu bestimmen.

Diese nach Pentothaluntersuchungen festgestellte unterschiedliche Eigenwirkung der beiden Gruppen psychotroper Substanzen korrespondiert mit den von der pharmakologischen (JACOBSEN, 1958; KAUTZ, 1958; u.a.), strukturchemischen (HIMWICH et al., 1956; BERGER, 1957; HIPPIUS und KANIG, 1958) und klinisch-therapeutischen (DELAY, 1958; DENICKER, 1958; LAMBERT et al., 1958; THUILLIER, 1959) Seite aus festgestellten Besonderheiten dieser Stoffe. Phenothiazine, die strukturchemisch eine Piperazinseitenkette haben und pharmakologisch eine stark kataleptische und antiemetische, jedoch relativ schwach sedierende Eigenschaft besitzen, zeigen bei chronischen Gaben im Ruhe-EEG eine Zunahme der alpha-Ausprägung mit Verlangsamungs—, Rhythmisierungs— und Synchronisationstendenzen, sowie im Pentothal-EEG eine starke Vermin-

derung der beta-Aktivität und das Nachlassen der Tiefe des postnarkotischen Schlafes. Klinisch sind sie durch das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Phänomenen charakterisiert und haben sich bei akuten schizophrenen Erkrankungen, vor allem bei paranoid-halluzinatorischen FLÜGEL et al., 1960; POLVAN, 1961; u.a.).
Formen als besonders wirksam erwiesen (FLÜGEL, 1958; DELAY, 1958;

Medikamente, die chemisch dem Chlorpromazin (Megaphen BAYER) nahestehen, pharmakologisch stark hypnotisch sedierende Eigenschaften besitzen, bei chronischen Gaben im Ruhe-EEG eine langdauernde «labile Phase» zeigen, sind im Pentothal-EEG dadurch gekennzeichnet, daß am Anfang der Behandlung eine Abnahme der beta-Aktivität, zu Beginn eine Zunahme und später Abnahme der delta-Aktivität eintritt und der Pentothalnachschlaf vertieft wird. Diese Substanzen sind nach klinisch-therapeutischen Erfahrungen bei agitierten Depressionen besonders wirksam.

Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen über das Ruhe-EEG bei endogenen Psychosen fanden wir, daß die akut schizophrenen Kranken gegenüber den depressiven eine Verminderung der alpha-Ausprägung aufweisen (Tabelle 7). Da nach unseren Erfahrungen mit Pentothaluntersuchungen bei Patienten mit vermindertem alpha-Rhythmus im Ruhe-EEG ein verlängertes beta-Stadium und ein vertiefter postnarkotischer Schlaf im Pentothal-EEG häufig zu beobachten ist (Tabelle 5), erklärt sich zwanglos der von GOLDMAN (1959, 1960) erhobene Befund einer vermehrten beta-Aktivität im Pentothal-EEG schizophrener Patienten, was selbstverständlich nicht als «spezifisch» angesehen werden kann.

Die Auswertung unseres Materials nach der Frage, inwieweit die Veränderungen des Pentothal-EEGs mit dem Heilerfolg psychotischer Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden können, ergab, daß die Veränderungen der beta— und delta-Stadien im Pentothal-EEG während der Behandlung **keine echte** Korrelation mit dem klinischen Erfolg haben. Es fand sich jedoch bei gebesserten depressiven und schizophrenen Patienten im Pentothal-EEG häufiger eine Verkürzung des beta-Stadiums sowie Verlängerung des delta-Stadiums gegenüber den nicht gebesserten. Das Verhalten des postnarkotischen Schlafes zeigte dagegen bei schizophrenen Kranken eine **echte** Korrelation mit dem Heilerfolg. Kommt es zu einer Verminderung des Pentothalnachschlafes während der Behandlung, so kann dies als Indikator für einen guten therapeutischen Erfolg angesehen werden. Ein gegenteiliges Verhalten zeigten die depressiv Erkrankten im Pentothal-EEG. Hier fand sich bei klinischer Besserung eine Zunahme des postnarkotischen Schlafes, allerdings nicht in dem Ausmaß, daß statistisch von einer Gesetzmäßigkeit gesprochen werden kann.

Es ist jetzt zu erörtern, in wieweit unsere, bei endogenen Psychosen während der neuroleptischen Behandlung systematisch durchgeführten Pentothal-EEG-Untersuchungen beitragen, in den pathogenetischen Me-

chanismus der endogenen Psychosen und dessen Möglichkeiten einer Beeinflußung Einblicke zu gewinnen.

Nach den Ergebnissen der EEG-Untersuchungen bei der Behandlung der Psychosen mit Schockmethoden (Insulin, Cardiazol, Elektrokrampf) brachte ein Teil der Untersucher die guten Behandlungserfolge mit dem Auftreten von Krampfpotentialen und paroxysmal-dysrhythmischen Störungen im EEG in Verbindung (HOENIG und LEIBERMANN, 1953; BROCKMAN et al., 1956). Weitere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Erhöhung der cerebralen Krampfbereitschaft, im EEG gekennzeichnet durch vermehrte Krampfpotentiale, nicht als ein sehr bedeutungsvoller Faktor für die Besserung der Psychose angenommen werden kann. Ein direkter Zusammenhang war nicht festzustellen, da diese Art EEG-Veränderungen meist sogenannte «Früh-EEG-Veränderungen» sind, häufig unmittelbar nach den einzelnen Schocks auftreten und bei einem großen Teil der Fälle einige Tage danach nachlassen. In ihrem Auftreten und ihrer Ausprägung hängen sie vielmehr von dem Ruhe-EEG, der durchgeführten Schockzahl und —häufigkeit als von der Art der Krankheit und dem therapeutischen Effekt ab.

Andere Forscher (HOAGLAND et al., 1946; u.a.) vermuteten, daß die Verminderung der vor der Behandlung vorhandenen schnellen beta-Wellen nach Schockbehandlung für den therapeutischen Erfolg wichtig sein könnten. Sie gingen von den klinisch-elektroencephalographischen Beobachtungen aus, daß bei manchen endogenen Psychosen, die spontane Remissionen zeigen, eine Verminderung der schnellen beta-Aktivität festgestellt werden konnte (FINLEY, 1945; u.a.) und glaubten, das Wirkungsprinzip der Krampfbehandlung in dem Verhalten der beta-Aktivität im Ruhe-EEG sehen zu können. Diese Anschauung ließ sich jedoch nicht weiter begründen. Einmal war es methodisch nur sehr schwer möglich, die Veränderungen der beta-Aktivität quantitativ zu erfassen, zum andern wurde in weiteren Untersuchungen festgestellt, daß nach den meisten intensiven Schockbehandlungen, gleichgültig welcher Art, eine Verminderung der beta-Aktivität eintritt, unabhängig vom Behandlungsergebnis (KENNARD und WILLNER, 1948).

Den auffälligsten Befund im EEG stellte bei der Schockbehandlung das Verhalten der langsamen Wellen dar (PACELLA et al., 1942; BAGCHIE et al., 1945; CREMERIUS und JUNG, 1947). Nach allen Schockverfahren finden sich mehr oder minder ausgeprägte delta-Wellen. Ihr starkes Auftreten kann als ein Charakteristikum dieser Verfahren gelten. Manche Autoren bezogen die Besserung der Psychose auf die Ausprägung und das schon im Laufe der Schockserien frühzeitige Auftreten der delta-Aktivität im EEG (ROTH, 1951; 1957; FINK et al., 1957; FINK und GREEN, 1958). Diese Annahme kann jedoch nicht allgemeine Gültigkeit beanspruchen. Schon die ersten Untersucher beobachteten keine gute Besserung bei vielen Patienten, die während der Schockbehandlung im EEG starke,

vor allem langanhaltende delta-Wellen und Dysrhythmien zeigten (CREMERIUS und JUNG, 1947). Diese Ergebnisse ließen erkennen, daß für den Heileffekt der psychiatrischen Behandlungsmethoden eine einmalige totale Ausschaltung der cerebralen Funktionen mit den entsprechenden klinischen (Verlust des Bewußtseins) und elektroencephalographischen (Auftreten extrem langsamer Wellen und spindelförmiger Elemente wie im physiologischen Schlaf) Korrelaten und anschließend eine Transformierung der zentralnervösen Funktionen auf ein anderes, tieferes funktionales Niveau (entsprechende elektroencephalographische Korrelate: langsame, meist fronto-praecentral betonte rhythmisierte, bilaterale delta-Aktivität) nicht unbedingt notwendig ist.

In den letzten Jahren hat die pharmakopsychiatrische Forschung einwandfrei erwiesen, daß die für die Behandlung als erforderlich angesehene Dämpfung und Bremsung der cerebralen Erregungsvorgänge für den Heilerfolg der Psychosen nicht unbedingt auf dem Wege einer extremen, mit Bewußtseinsverlust einhergehenden Übersteuerung der zentralen Funktionsstrukturen erreicht werden muß, wie es durch die Schockmethoden geschieht. Die neuentdeckten Psychopharmaka lassen die regulative Verschiebung der zentralen Erregungsvorgänge **gezielter** vollziehen und über längere Zeiträume gleichmäßig aufrecht erhalten. Während die verschiedenen therapeutischen Schockmethoden sowohl bei schizophren als auch endogen depressiv Erkrankten ohne besonderen Unterschied auf gleiche Art und Weise angewendet werden, stellte sich bei der pharmakopsychiatrischen Behandlung heraus, daß man bei diesen beiden Krankheiten einen therapeutisch optimalen Erfolg nur unter Anwendung unterschiedlich wirksamer Medikamente erzielen kann. Sogenannte thymoleptische» Substanzen, die bei endogenen Depressionen im allgemeinen gut wirksam sind, haben bei schizophrenen Psychosen keinen besonderen therapeutischen Effekt. Umgekehrt sind die sogenannten «starken Neuroleptica», die vor allem die paranoid-halluzinatorischen Formen der Schizophrenie gut beeinflußen, bei Depressionen ohne wesentliche Wirkung. Es wurde somit auch durch die pharmakopsychiatrische Forschung wahrscheinlich gemacht, daß sich diese beiden endogenen Erkrankungen auf verschiedenen zentral-nervösen Funktionssystemen ab spielen. Durch unsere Pentothaluntersuchungen hat diese Annahme eine weitere Bestätigung erfahren.

Der «Umstimmungsprozess» (FLÜGEL, 1954) durch die psychotropen Drogen, der für die «Heilung» der psychotisch Erkrankten von wesentlicher Bedeutung ist, braucht im EEG im Vergleich zur Schockbehandlung nicht unbedingt durch das Auftreten einer ausgeprägten delta-Aktivität gekennzeichnet zu sein. Klinisch-elektroencephalographische Verlaufsuntersuchungen bei der medikamentösen Behandlung der Psychosen ergaben, daß die Umwandlung des «normalen» Ruhe-EEGs in eine verlangsamte delta-Aktivität primär mit einer Bremsung der cerebralen Erregungs-

vorgänge, also klinisch mit einer Dämpfung der psychomotorischen Unruhephänomene (FLÜGEL et al., 1956; FLÜGEL und ITIL, 1961 b), jedoch nicht unbedingt mit einem «antipsychotischen Effekt» einher geht. Wenn man früher ausschließlich die starke Verlangsamung im EEG bei der medikamentösen Behandlung endogener Psychosen mit dem klinisch therapeutischen Effekt in Beziehung gesetzt hat, so ist nach den letzten Untersuchungen zumindest für schizophrene Psychosen anzunehmen, daß nicht die starke allgemeine Verlangsamung, sondern das Auftreten oder die Zunahme einer rhythmisierten, synchronisierten und verlangsamten alpha-Aktivität (FLÜGEL et al., 1960; SCHNEIDER, 1961; CAHN, 1961; ANDERMANN, 1961) und die Verminderung der schnellen beta-Aktivität im Ruhe-EEG (GOLDMAN, 1959, 1960; ULETT et al., 1960) für den guten therapeutischen Erfolg von Bedeutung ist.

Die Beziehungen zwischen den Veränderungen des corticalen Aktivitätsniveaus und dem Behandlungseffekt ließen sich durch unsere einheitlich durchgeführten Pentothaluntersuchungen früher und subtiler erfassen als im Ruhe-EEG. Mit unserer Pentothalmethodik konnten wir schon zu einem Zeitpunkt charakteristische Umwandlungen im Hirnstrombild feststellen, zu welchem im Ruhe-EEG noch keine typischen Veränderungen zu beobachten waren. Als besonders bedeutungsvoll fanden wir die Zusammenhänge zwischen dem Nachlassen der Tiefe des Pentothalnachschlafes und dem therapeutischen Erfolg bei schizophrenen Patienten. Dieses Ergebnis ist nach den neuesten Erkenntnissen der neurophysiologischen Forschung wie folgt zu erklären: Wie BRAZIER und FINESINGER (1945) festgestellt haben, ist der postnarkotische Schlaf in seiner elektroencephalographischen Strukturierung von dem «narkotischen Schlaf» sehr unterschieden. Er besitzt mit dem physiologischen Schlaf große Ähnlichkeit und ist im EEG vor allem durch das Auftreten von «Schlafspindeln» gekennzeichnet, die für das Stadium C und D nach LOOMIS des physiologischen Schlafes charakteristisch sind. Nach unseren gesamten Erfahrungen mit Pentothaluntersuchungen ist das Auftreten der Spindeltätigkeit wahrscheinlich das wesentliche Agens für das Zustandekommen dieses «postnarkotischen Schlafes». Wenn es auch keine völlig befriedigende Erklärung für den Mechanismus der Schlafspindeln gibt, so wird allgemein für ihr Auftreten die Funktionsfähigkeit und Integrität gewisser subcorticaler Strukturen für notwendig gehalten. Bei verschiedenen vasculär bedingten (CRES und GIBBS, 1948) oder experimentell am Tier erzeugten (KNOTT und INGRAM, 1951) subcorticalen Läsionen, sowie bei Patienten mit thalamischen Läsionen (HENRIKSEN et al., 1949) und bei praefrontaler Lobotomie (KRUEGER und WAYNE, 1952) wurde ein Nachlassen oder sogar Aufheben der Spindeln des physiologischen bzw. Barbituratschlafes festgestellt. Unsere Befunde, daß die Synchronisierung, Rhythmisierung und Verlangsamung des alpha-Rhythmus im Ruhe-EEG mit der Verminderung der Spindeln bzw. dem Nachlassen des postnarkotischen Schlafes im Pen-

tothal-EEG parallel geht, sprechen für die Beziehungen der Spindelaktivität mit dem thalamo-reticulären System, da nach experimentellen Eingriffen in dieses System im Hirnstamm der alpha-Rhythmus im gleichen Sinne beeinflußt werden kann. Man nimmt an, daß die Spindeln, welche die synchrone Aktivität und den Einfluß eines diffusen thalamo-corticalen Systems auf den Cortex repräsentieren, durch ihr Auftreten ein Absinken des Bewußtseinsgrades anzeigen («Einschießen» einer ergotropen Gegenregulation in die trophotrope Tonuslage während des Schlafes, CASPERS, 1955) und mit funktioneller «Inaktivität» (d.h. Synchronie) eines diffusen subcorticalcorticalen Integrationssystems einhergehen (DEMENT und KLEITMAN, 1957).

Wie wir einleitend schon darauf hingewiesen haben, sind bisher keine pathognomonischen, biochemischen und neurophysiologischen Befunde für die endogenen Psychosen gefunden worden. Die festgestellten abnormen Befunde sind meist nicht konstant und liefern keinen Beweis dafür, daß sie ätiologische Bedeutung besitzen könnten. Wenn auch bei dem heutigen Stand der neurophysiologischen Forschung «Psychisches» mit bestimmten Vorgängen im Gehirn zu korrelieren lediglich hypothetischen Charakter besitzt, so ist es aufgrund experimenteller Untersuchungen der letzten Jahre doch möglich geworden, manche Symptome der endogenen Psychosen neurophysiologisch zu interpretieren. Die Vorstellungen, die sich auf die alten hirnpathologischen Erfahrungen stützen und die Kardinalsymptome der endogenen Psychosen, Antrieb und Affekt im Bereich der diencephalen und Hirnstammarealen lokalisiert hatten (KLEIST, 1934, 1957; DELAY, 1946; EWALD, 1950; u.a.), haben durch die Untersuchungen von MORUZZI und MAGOUN (1949), JASPER (1949), MAGOUN (1952) u.a. eine neurophysiologische Unterstützung gefunden. BREMER (1953), FRENCH et al. (1953), MORUZZI und MAGOUN (1949), MORISON et al. (1941) u.a. wiesen darauf hin, daß es in den Reticularformationen der mesodiencephalen Anteile des Hirnstammes Integrationsorte für die Gesamtschaltung der vegetativen Funktionen, motorischen Aktivität und Reagibilität auf sensibel-sensorische Reize gibt. Das von der formatio reticularis des Rauten— und Mittelhirns bis hinauf in die intralaminären Thalamuskerne sich erstreckende weitverzweigte sogenannte unspezifische Projektionssystem (reticulär aktivierendes System) übt einen ständigen regulierenden Einfluß auf den Cortex aus. Die caudalen Abschnitte dieses Systems sind verantwortlich für das Aufrechterhalten des Wachbewußtseins durc tonische Einflüsse (MORUZZI und MAGOUN, 1949). In den thalamischen Anteilen dieses Systems sind Mechanismen verankert, die über unspezifische thalamo-corticale Erregungskreise eine differenzierte Abstimmung der corticalen Aktivität bewerkstelligen, welche wahrscheinlich Beziehungen zu subtileren **psychischen** Funktionen, wie Modulation der Aufmerksamkeitsspannung etc. haben. DUENSING (1961) vertritt die Ansicht, daß, von der formatio reticularis aus auch das Antriebs-

sniveau nach Maßgabe innerer und äußerer Reize gesteuert wird. Er vermutet, daß ein phasisches Versagen dieser antriebsregulierenden Strukturen ein bedeutender pathophysiologischer Faktor für die endogenen Depressionen sein kann.

Bei der Schizophrenie nehmen die somatisch eingestellten Forscher eine grundlegende integrative Störung in der Organisation der afferenten und efferenten Impulse an (RADO, 1956; HOCH, 1957), deren Ursache in genetisch-konstitutionell bedingten biochemischen Stoffwechselstörungen zu suchen sei (FABING, 1955; PAULING, 1956). Es wurden bei schizophrenen Patienten im EEG öfters gestörte Reaktionen bei verschiedenen «Belastungen» (vgl. p 5) beobachtet. GELLHORN (1943) kam bei seinen Belastungsuntersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Hypo— oder Areaktivität auf Reize bei der Schizophrenie mit einem gestörten diencephalcorticalen Integrationsmechanismus in Zusammenhang steht. KENNARD und SCHWARTZMANN (1957) stellten mit Hilfe des Frequenzanalysators im EEG von Schizophrenen meist eine mangelnde Koordination der einzelnen Hirnabschnitte untereinander fest. HILL (1945, 1957) vermutete daß die Veränderungen der corticalen Erregbarkeit bei schizophren Erkrankten wahrscheinlich nicht einen unmittelbaren Ausdruck der schizophrenen Noxe darstellen, sondern die im thalamocorticalen Integrationssystem ablaufenden homeostatischen Mechanismen widerspiegeln und mit dem Genesungsprozeß in Beziehung gebracht werden können. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß von den Mechanismen in den subcorticalen Integrationssystemen, die als kompensatorische Maßnahmen des Organismus gegen den schizophrenen Krankheitsprozeß aufgefaßt werden können, die Inhibierung der Spindeltätigkeit, im EEG, wie es unsere Pentothaluntersuchungen aufgedeckt haben, mit der klinischen Besserung offenbar in enger Beziehung steht. Hiermit steht in Übereinstimmung, daß die stark wirksamen Neuroleptica, die in besonderem Maße die Inhibierung der Spindeltätigkeit bewirken, nach allgemeiner klinischer Erfahrung sich zur Zeit als bestes Mittel in der Schizophreniebehandlung erwiesen haben.

Unsere Untersuchungen im Pentothal-EEG zeigen, daß sich bei akut schizophren Erkrankten zur Erzielung eines therapeutischen Erfolges die integrativen Vorgänge im reticulär-aktivierenden System auf einem anderen funktionalen Niveau vollziehen müssen als bei endogen Depressiven. Hier erfolgt der Heilungsprozeß auf etwas andere Art und Weise. Bei endogenen Depressionen müssen — wie man für die Wirkung der Elektroschocktherapie schon postuliert hat — (EWALD, 1938; DELAY, 1946; ROTH, 1951; u.a.) diencephal-hypothalamisch repräsentierte Funktionssubstrate, die für eine stabile Homeostase verantwortlich sind, nicht nur in dämpfender, sondern auch in erregender Richtung beeinflußt werden. Die bei endogenen Depressionen wirksamen Substanzen (Thymoleptica) bewirken eine Verschiebung der Proportion der hemmenden und erre-

genden Mechanismen. Im Beginn der Behandlung kommt es zu einer Senkung des zentralen Aktivitätsniveaus mit psychomotorischer Dämpfung (im Pentothal-EEG zeitliche Verlängerung des delta-Aktivitätsstadiums) und im späteren Verlauf zu einer Steigerung des Aktivitätsniveaus mit Anhebung der Stimmungslage (im Pentothal-EEG zeitliche Verlängerung des beta-Aktivitätsstadiums). Im Gegensatz zu den akut schizophrenen Erkrankungen steht bei Depressionen der Heilerfolg meist mit einer Zunahme des Pentothalnachschlafes in Zusammenhang. Eine echte Korrelation zwischen den Veränderungen der Stadien im Pentothal-EEG während der medikamentösen Behandlung und den therapeutischen Resultaten bei endogenen Depressionen konnte jedoch bei unserem Material nicht ermittelt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG.

Um nähere Einblicke in die Einwirkungsmöglichkeiten auf endogene Psychosen zu erhalten, wurden, ausgehend von den Erfahrungen, die beim Studium der elektroencephalographischen Veränderungen während der Behandlung mit den Schockverfahren sich ergeben hatten, laufende elektroencephalographische Untersuchungen während der Behandlung von Psychosen mit den modernen psychotropen Medikamenten systematisch durchgeführt.

Es ließ sich dabei feststellen, daß durch diese Mittel das Hirnstrombild in charakteristischer Weise beeinflußt wird. Weiter ergab sich, daß die verschiedenen Substanzen unterschiedliche elektroencephalographische Veränderungen hervorrufen, je nach ihrer besonderen Wirksamkeit auf schizophrene oder endogen-depressive Erkrankungen.

Um diese Befunde näher zu differenzieren und die Ergebnisse quantitativ bestimmen zu können, wurde eine besondere Methodik funktioneller Elektroencephalographie entwickelt. Es wurden intravenöse Pentothalinjektionen, in dem nach eingehenden Testuntersuchungen ermittelten optimalen Zeit-Dosis-Verhältnis, verabfolgt und die hierdurch bedingten Veränderungen ca. 40-60 min. elektroencephalographisch registriert. Diese Pentothaluntersuchungen wurden vor Beginn der Behandlung und in bestimmten Zeitabständen im Laufe der medikamentösen Therapie durchgeführt. Mit dieser Methode ließ sich außer den schon bekannten nach Pentothalinjektion auftretenden beta und delta-Aktivitätsstadien noch ein drittes, postnarkotisches Stadium (Pentothalnachschlaf) regelmäßig hervorrufen.

Das Studium der Veränderungen in Auftreten, Art und Dauer dieser Stadien bei den einzelnen psychischen Erkrankungen und unter verschiedenen Mitteln sowie die Korrelation mit den therapeutischen Resultaten haben folgende Ergebnisse gebracht:

Unter den von uns untersuchten Substanzen haben sich zwei Medikamentgruppen herausstellen lassen, die verschieden gerichtete Veränderungen hervorrufen. Diese Veränderungen können als substanzeigene Wirkungen aufgefaßt werden. Beide Medikamentgruppen haben auch verschiedene klinische Wirkungen. Die eine ist vorzugsweise bei schizophrenen Erkrankungen wirksam, die andere bei endogenen Depressionen.

Durch vergleichende Untersuchungsreihen an nicht psychotischen Patienten war festzustellen, daß bestimmte Veränderungen im Pentothal-Elektroencephalogramm durch das Ausgangs-EEG vor der Pentothalinjektion bestimmt sind.

Wenn sich auch keine spezifischen Veränderungen für Schizophrenie oder endogene Depression im Pentothal-Elektroencephalogramm feststellen lassen, so finden sich doch unterschiedliche Verhaltensweisen bei beiden Erkrankungen.

Als bedeutsamer Befund hat sich das Verhalten des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-Elektroencephalogramm erwiesen. Schizophrene Kranke, welche während der medikamentösen Therapie eine Abnahme der Tiefe des postnarkotischen Schlafes im Pentothal-Elektroencephalogramm zeigen, weisen signifikant hohe Heilerfolge auf, im Gegensatz zu den Kranken, bei welchen während der Behandlung der postnarkotische Schlaf zunimmt oder überhaupt erst auftritt. Es ergibt sich damit eine prognostisch wichtige Aussage, die schon im frühen Behandlungsstadium möglich ist, da das Verhalten des Pentothalnachschlafes schon zu einem Zeitpunkt beeinträchtigt wird, an welchem klinisch noch keine Beeinflussung erkennbar ist.

Unsere Pentothaluntersuchungen haben sich als brauchbares Verfahren erwiesen zur Prüfung psychotroper Substanzen auf Besonderheiten ihres Wirkungsmechanismus und der vermutlichen klinischen Brauchbarkeit. Sie haben einen weiteren Anhaltspunkt erbracht für die Verschiedenheit der pathogenetischen Mechanismen bei der Schizophrenie und dem heit der pathogenetischen Mechanismen bei der Schizophrenie und der endogenen Depression.

Literatur

ADRIAN, E.D. und MATTHEWS, B.H.C.: «The Berger-rhythm.— Potential changes from the occipital lobes in man.» Brain, **57**, 355 (1934).

ANDERMANN, K.: «Diskussionsbemerkung in der Konferenz 'EEG and human psycho-pharmacology'.» Montreal, Juni 1961.

BAGCHIE, B.K., HOWEL, R.W. und SCHMALE, H.T.: «The EEG and clinical effects of electrically induced convulsions in the treatment of mental disorders.» Amer. J.Psychiat. **102**, 49 (1945).

BENTE, D. und ITIL, T.: «Chlorpromazine sleep as an electroencephalographic activation method.» EEG Clin. neurophysiol., **9**, 355 (1957).

BENTE, D. und ITIL, T.: «A comparison of the action of various phenothiazine compounds on the human EEG.» Neuro-Psychopharmacology (Elsevier Publ. Co. Amsterdam 1959) S. 496.

BERGER, H.: «Uber das Elektro-Enzephalogramm des Menschen. III. Mitt.» Arch.f.Psychiatr. **94**, 16 (1931).

BERGER, H.: «Das EEG des Menschen und seine Bedeutung für die Psycho-Physiologie.» Zeitschrift für Psychologie, **126**, 3 (1932).

BERGER, H.: «Über das EEG des Menschen. VII. Mitt.» Arch. Psychiatr. Neurol. **100**, 301 (1933).

BERGER, F.M.: «Chemistry and Mode of Action of Tranquillizing Drugs.» Ann.N.Y.Acad.Sci. **67**, 685 (1957).

BICKFORD, R.G., NIHLEIN, A. und PETERSEN, M.C.: «Elektrical rhythms recorded from the depth of the frontal lobes during operations on psychotic patients.» Zbl. **126**, 321 (1954).

BLEULER, M.: «Endokrinologische Psychiatrie.» (Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1954).

BONHOEFFER, K.: «Die symptomatischen Psychosen.» (Aschaffenburgs Handbuch, Franz Deuticke, Wien, 1910).

BONKALO, A., DOUST, L. und STOKES, A.B.: «Physiologic concomitants of the phasic disturbances seen in periodic catatonia.» Amer.J.Psychiat. **112**, 114 (1955).

BONNET, H. und BONNET, H.: «Das EEG bei Depressionszuständen.» Sondernummer von «La revue Lyonnaise de Médecine» (Sept. 1960).

BORENSTEIN, P., DABBAH, M. und METZGER, J.: «L'Encéphalographie fractionnée dans les syndromes schizophréniques.» Annales médicaux-psychologiques, **115**, 385 (1957).

BRADLEY, P.B.: «Microelectrode approach to the Neuropharmacology of the reticular formation.» Psychotropic Drugs (Elsevier Publ.Co. Amsterdam 1957).
BORENSTEIN, P., DABBAH, M. und METZGER, J.: «L'encéphalographie fractionnée et l'EEG dans la psychose maniaque dépressive.» Ext.d.Ann méd.-psychol. **2**, 417 (1958).
BORENSTEIN, P. und DABBAH, M.: «Action du Tofranil sur l'EEG.» Extr.d.Ann.méd.-psychol. **1**, 9 (1959).
BRAZIER, M.A.B. und FINESINGER, J.E.: «Action of Barbiturates on the cerebral cortex. EEG studies.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **53**, 51 (1945).
BREMER, F.: «Some problems in Neuro-Physiology.» (Athlone Press, London, 1953).
BROCKMAN, R.J., BROCKMAN, J.C., JACOBSON, U., GLESER, G.G. und ULETT, G.A.: «Changes in convulsive threshold as related to type of treatment.» Confinia neurol. **16**, 97 (1956).
CAHN, J.: Diskussionsbemerkung in der Konferenz «EEG and Human Psycho-Pharmacology», Montreal (Juni 1961).
CALLAWAY, E. und BOUCHER, F.: «Das Phänomen der langsamen Wellen beim intensiven Elektroschock.» EEG Clin.Neuro-Physiol. **2**, 157 (1950).
CASPERS, H.: «Über die Auslösung der Krampf-Potentiale und ihre Beziehungen zu vegetativen Tonusschwankungen im Schlaf.» Ztschr.Ges. exper.Med. **125**, 596 (1955).
CHAMBERLAIN, G.H.A. und RUSSEL, J.G.: «The EEG's of the relative of Schizophrenics.» J.Ment.Sci. **98**, 654 (1952).
CHUSID, J.G. und PACELLA, B.L.: «The EEG in the electric shock therapies.» J.Nerv.Dis. **116**, 95 (1952).
COHN, R. und KATZENELBOGEN, S.: «Electro-Encephalographic changes induced by intravenous Sodium Amytal.» Proc.Soc.exp.biol.N.Y. **49**, 560 (1943).
COHN, R.: «Influence of emotion on human EEG.» J.Nerv.Ment.Dis. **104**, 351 (1946).
COLONY, H.S. und WILLIS, S.E.: «EEG studies of 1000 Schizophrenic patients.» Amer.J.Psychiat. **13**, 163 (1956).
COOK, L.C. und WALTER, W.G.: «The EEG in convulsions induced by Cardiazol.» J.Neurol. and Psychiat. **1**, 180 (1938).
COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. und KOETSCHET, P.: «Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3'propyl)—10phenothiazine (4560 R.P.).» Arch.int.pharmacodyn. et de Thérapie **92**, 305 (1953).
CREMERIUS, J. und JUNG, R.: «Über die Veränderung des EEGs nach Elektroschock-Behandlung.» Der Nervenarzt **18**, 193 (1947).
CRES, C.H. und GIBBS, E.L.: «Electro-Encephalographic asymmetry during sleep.» Dis.Nerv.Syst. **9**, 327 (1948).

CURE, C., RASMUSSEN, T. und JASPER, H.: «Activation of Seizures and EEG-Disturbances in epileptics and in control subjects with Metrazol.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **59**, 691 (1948).

DAVIS, P.A. und DAVIS, H.: «The EEG of psychotic patients.» Amer.J. Psychiat., **95**, 1007 (1939).

DAVIS, P.A. und SULZBACH, W.: «Changes in the EEG during Metrazol-therapy.» Trans.Am.Neurol.Assn. **65**, 144 (1939).

DAVIS, P.A.: «Evaluation of the EEG of schizophrenic patients.» Amer. J Psychiat. **96**, 851 (1940).

DAVIS, P.A.: «EEG in manic depressive patients.» Amer.J.Psychiat. **98**, 430 (1941).

DAVIS, P.A.: «Comparative study of the EEG of schizophrenic and manic depressive patients.» Amer.J.Psychiat. **99**, 210 (1942).

DAVIS, P.A.: «Effect on EEG of changing blood sugar level.» Arch.Neurol Psychiat., Chicago, **49**, 186 (1943).

DECOURT, Ph.: «The action of Chlorpromazine.» The Lancet **268**, 1276 (1955).

DELAY, J.: «L'électrochoc et la psycho-physiologie.» (Paris, Masson, 1946).

DELAY, J. und DENIKER, P.: «The treatment of psychosis by a neurolytic method derived from hibernation therapy.» C.R.Congr.Med. Alien et neurol. Luxembourg, 503-513 (1952).

DELAY, J. und DENIKER, P.: «Les neuroplégiques en thérapeutique psychiatrique.» Journées thérapeutiques de Paris, in Therapie **8**, 347 (1953).

DELAY, J.: «Introduction à l'Etude des Neuroleptiques.» Journées thérapeutiques de Paris, P. 181, (Jan. 1958).

DELAY, J.: Berichte aus dem «Congrès de Strasbourg». (Juli 1958).

DEMENT, W. und KLEITMAN, N.: «Cyclic Variations in EEG during sleep and their relation to eye-movements, body motility, and dreaming.» EEG and Clin.Neuro-Physiol. **9**, 673 (1957).

DENBER, H.C.B. und MERLIS, S.: «Studies on mescaline. I. Action in schizophrenic patients.» Psychiat.quart. **29**, 421 (1955).

DENBER, H.C.B.: «Studies on mescaline. III. Action in epileptics.» Psychiat.quart. **29**, 437 (1955).

DENBER, H.C.B.: «Discussion, Symposium, on the Psycho-Pharmacologic Approach to Schizophrenia.» Second International Congress of Psychiatry, Zürich, 1957.

DENIKER, P.: «Tranquillisants et neuroleptiques en pratique thérapeutique.» Journées thérapeutiques de Paris p. 305-326 (Doin, Paris, 1958).

DUENSING, F.: «Theorien über die körperlichen Grundlagen der Cyclothymie im Lichte neuerer neuro-physiologischer Befunde.» Persönliche Mitteilung (1961).

ELLINGSON, R.J.: «The incidence of EEG abnormality among patients

with mental disorders of apparently non-organic origin: A critical revue.» Amer.J.Psychiat. **111**, 263 (1954).
ENGEL, G.L. und ROMANO, J.: «Delirium II.: Reversibility of the EEG with experimental procedures.» Arch.Neurol. Psychiat., Chicago, **51**, 378 (1944).
ENGEL, G.L. und ROSENBAUM, M.: «Delirium III.: Electroencephalographic changes associated with acute alcoholic intoxication.» Arch.Neurol. Psychiat., Chicago, **53**, 44 (1945).
EWALD, G.: «Zur Theorie der Schizophrenie und der Insulinschockbehandlung.» Allg.Zeitschr.f.Psychiatr., **110**, 153 (1938).
EWALD, G.: «Vegetatives System und Psychiatrie.» Fortschr. Neurol. **18** (1950).
EWALD, G.: «Die vegetativ-diencephale Wurzel der Schizophrenie.» (2. Internationaler Kongress für Psychiatrie, Zürich, 1957).
EY, H.: «Études psychiatriques.» (Desclée de Brouwer Cie., Paris, 1948).
EY, H., FAURE, H. und LAIRY, G.C.: «Action du Largactil sur EEG de malades mentaux chroniques comparée à l'action des barbituriques.» Colloque international sur la chlorpromazine, encéphalé, numéro spécial (1956).
FABING, H.D.: «Dimensions of neurology.» Neurology **5**, 603 (1955).
FABISCH, W.: «Effect of chlorpromazine on the EEG of epileptic patients.» J.Neurol.Neurosurg.& Psychiat. **20**, 185 (1957).
FINK, M. und KAHN, R.L.: «Quantitative studies of slow wave activity following electroshock.» EEG und Clin.Neuro-physiol. **8**, 158 (1956).
FINK, M., KAHN, R.L. und GREEN, M.A.: «Experimental studies of the electroshock process.» Read at the 12th Annual Convention, Society of Biological Psychiatry, Atlantic City, N.Y., June 1957.
FINK, M.: «Unified theory of action of physiodynamic therapies.» J. Hillside hosp. **6**, 197 (1957).
FINK, M. und KAHN, R.L.: «Relation of EEG delta-activity to behavioral response in electroshock.» A.M.A. Arch.Neurol. Psychiat. **78**, 516 (1957).
FINK, M. und GREEN, M.A.: «EEG correlates of the ES Process.» Dis. Nerv.Syst. **19**, 5 (1958).
FINK, M.: «EEG and behavioral effects of psychopharmacologic agents.» (Neuropsychopharmacology, Elsevier publishing comp., 1959).
FINLEY, K.H. und CAMPBELL, C.M.: «Elektroencephalography in schizophrenia.» Am.J.Psychiat. **98**, 374 (1941).
FINLEY, K.H. und LESKO, M.: «EEG studies of 9 cases with major psychosis receiving Metrazol.» Am.J.Psychiat. **98** (1941).
FINLEY, K.H.: «On the occurence of rapid frequency potential changes in the human EEG.» Am.J.Psychiat. **101**, 194 (1944).
FLÜGEL, F.: «Erfahrungen mit Megaphen in der psychiatrischen und neurologischen Klinik.» Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 60. Kongress (1954).

FLÜGEL, F., BENTE, D. und ITIL, T.: «Behavior and EEG changes in Parkinsonian States induced by prolonged treatment with Chlorpromazine and Reserpine.» EEG clin.neurophysiol. **8,** 712 (1956).
FLÜGEL, F.: «Klinische Erfahrungen mit Piperazinylphenothiazinderivaten.» (Proceedings of the first international Congress of Neuropsychopharmacology, Rome, 1958).
FLÜGEL, F. und ITIL, T.: «EEG-Veränderungen bei kombinierter Behandlung mit psychotropen Drogen und ihre klinische Bedeutung.» Med.exp. 5. 375 (1961) a.
FLÜGEL, F. und ITIL, T.: «Clinical and electroencephalographic study of drugs producing amentia.» Vorgetragen auf dem 5. internat. Congress of EEG and Clin.Neurophysiol. (Rome, 1961) b.
FLÜGEL, F. und ITIL, T.: «Klinisch-elektroencephalographische Untersuchungen mit 'Verwirrtheit' hervorrufenden Substanzen.» Psychopharmacologia **3,** 79 (1962).
FORSSMANN, H. und FREY, T.S.: «EEG of boys with behavioral disorders.» Acta Psychiat. et Neurol. **28,** 61 (1953).
FRENCH, I.D., VERZEANO, M. und MAGOUN, H.W.: «An extralemiscal sensory system in the brain.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **69,** 505 (1953).
FRIEDLAENDER, W.J.: «Clinical evaluation of metrazol activation in EEG.» Neurology (Minneapolis) **4,** 264 (1954).
FÜNFGELD, K.: «Aktivierung der Krampfpotentiale durch Chlorpromazin.» 6. Tagung der Deutschen Gesellschaft für EEG, Berlin (1956).
GASTAUT, H.: «L'activité éléctrique cérébrale en relation avec les grands problèmes psychologiques.» Ann.psychol. **51,** 61 (1949).
GASTAUT, H.: «Combined photic metrazol activation for the brain.» EEG Clin.Neurophysiol. **2,** 249 (1950).
GASTAUT, H., DONGIER, M. und DONGIER, S.: «L'EEG des schizophrènes.» Enc.Méd.Psychiat. I (1955).
GELLHORN, E.: «Autonomic regulations.» (New York Intersc. Publ. 1943).
GIBBS, F.A., GIBBS, E.L. und LENNOX, W.G.: «Effect on the EEG of certain drugs which influence nervous activity.» Arch.Intern.Med. **60,** 377 (1937).
GIBBS, F.A., GIBBS, E.L. und LENNOX, W.G.: «The likeness of the cortical dysrhythmias of schizophrenia and psychomotor epilepsy.» Am.J Psychiat. **95,** 255 (1938).
GIBBS, F.A., WILLIAMS, D. und GIBBS, E.L.: «Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO_2, blood sugar, and O_2.» J. Neurophysiol. **3,** 49 (1940).
GIBBS, F.A. und GIBBS, E.L.: «Atlas of Electroencephalography.» (Cummings, Cambridge, Mass., 1941).
GIBBS, F.A. und MALTBY, G.L.: «Effect of the electrical activity of the

cortex of certain depressant and stimulant drugs — barbiturates, morphine, coffein, and benzedrine.» J.Pharmacol. **78,** 1 (1943).
GIBBS, F.A. und LENNOX, W.G.: «Review of psychiatric progress 1943 EEG and epilepsy.» Am.J.Psychiat. **100,** 544 (1944).
GIBBS, F.A. und GIBBS, E.L.: «Persönliche Mitteilung 1961.»
GOLDMAN, D.: «Clinical experience with newer antidepressant drugs and some related EEG observations.» Annals of the New York Academy of Sciences **80,** 3 (1959).
GOLDMAN, D.: «Differential response to drugs useful in treatment of psychosis revealed by Pentothal— activated EEG.» (Grune & Stratton Inc., N.Y., 1960).
GOTTLIEB, J.S., KNOTT, J.R. und KIMBLE, L.L.: «Psychopharmacologic study of schizophrenia and depression.» Read at the 103 rd. annual meeting of the Amer.Psychiat.Ass. New York (1947).
GOTTLOBER, A.B.: «The relationship between brain potentials and personality.» J.exp.Psychol. **22,** 67 (1938).
GREEN, M.A.: «Significance of individual Variability in EEG response to electroshock.» J. Hillside hosp. **VI** (1957).
GREENBLATT, M.: «Age and EEG abnormality in neuropsychiatric patients.» Am.J.Psychiat. **101,** 82 (1944).
HALLE, L.J., ROSS, F. und SIROLEY, J.: «EEG studies during the course of insulin coma treatment of schizophrenia.» J.Nerv.Ment.Dis. **119,** 315 (1954).
HEATH, R.G.: «Correlation of electrical recordings from cortical and subcortical regions of the brain with abnormal behavior in human subjects.» Pathophysiological Aspects of Psychoses.» (S. Karger, Basel, New York, 1958).
HEIM, F. und FRODL, E.: «Der Einfluß des Megaphen auf die Spontan- und Hypermotilität der weißen Maus.» Arzneimittel-Forsch. **8,** 514 (1954).
HEINES, K.D.: «Der gegenwärtige Leistungsstand der Elektroencephalographie.» Fortschr.Neurol.Psychiat. **3,** 101 (1953).
HENRIKSEN, G.F., GROSSMAN, C. und MERLIS, J.K.: «EEG observations in a case with thalamic syndrome.» EEG Clin.Neurophysiol. **1,** 505 (1949).
HENRY, C.E. und KNOTT, J.R.: «A note on the relationship between personality and the alpha-rhythm of the EEG.» J.exp.Psychol. **28,** 362 (1941)
HEPPENSTALL, M.E.: «The relation between the effects of the blood-sugar levels and hyperventilation on the EEG.» J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. **7,** 112 (1944).
HESS, W.R.: «Funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems.» (Benno Schwabe & Co., Basel, 1948).
HESS, W.R.: «Das Zwischenhirn.» (Benno Schwabe & Co., Basel, 1954).
HILL, D. und WATTERSON, D.: «EEG studies of psychopathic personalities.» J.Neurol.Psychiat. **47,** 5 (1942).

HILL, D.: «Relationship of EEG to psychiatry.» J.Ment.Sci. **91,** 281 (1945).
HILL, D.: «Electroencephalography.» (Mac Donald, London, 1950, 1952 a 1956).
HILL, D.: «EEG in episodic psychotic and psychopathic behavior.» EEG Clin.Neurophysiol. **4**, 419 (1952 b).
HILL, D.: Zit.n.RICHTER, D.: «Schizophrenie, somatische Gesichtpunkte.» (Georg Thieme, Stuttgart, 1957).
HIMWICH, H.E., RINALDI, F. und WILLIS, A.D.: «An examination of Phenothiazinderivates with comparisons of their effects on the alerting reaction, chemical structure and therapeutic efficiency.» J.Nerv.Ment.Dis **124,** 53 (1956).
HIPPIUS, H. und KANIG, H.: «Neue Phenothiazinderivate für die psychiatrische Pharmakotherapie.» Fortschr.Neurol.Psychiat. **26**, 582 (1958).
HOAGLAND, H., CAMERON, D.E. und RUBIN, M.A.: «The delta-index of the EEG in relation to insulin treatment of schizophrenia.» Psychol.Res **1**, 196 (1937).
HOAGLAND, H., CAMERON, D.E., RUBIN, M.A. und TEGELBERG, J.: «Emotion in man as tested by the delta-index of the EEG: II. Simultaneous records from cortex and from a region near the hypothalamus.» J.gen. Psychol. **19**, 247 (1938).
HOAGLAND, H., MALAMUD, W., KAUFMAN, I.C. und PINCUS, G.: «Changes in the EEG and in the excretion of 17-Ketosteroids Accompanying Electroshock Therapy of Agitated Depression.» Psychosom.Med. **8**, 246 (1946).
HOCH, P.H.: «Clinical and biological interrelation between schizophrenia and epilepsy.» Am.J.Psychiat. **99**, 507 (1943).
HOCH, P.: «Experimentally produced psychoses.» Am.J.Psychiat. **107**, 607 (1951).
HOCH, P.: «The problem of schizophrenia in the light of experimental psychiatry.» (Grune and Stratton Inc., 1957).
HÖNCKE, P., STRÖMGREN, E. und ZAHLE, V.: «Elektroencephalographische Untersuchungen an Psychopathen.» Arch.Psychiat. **183,** 55 (1949).
HOENIG, J. und LEIBERMAN, D.M.: J.Neurol. **16,** 30 (1953), zitiert RICHTER, D. (1957).
HUGGER, H.: «Zur objektiven Auswertung des EEG unter besonderer Berücksichtigung der gleitenden Koordination.» Pflügers Arch. **244**, 309 (1941).
HURST, L.A.: «EEG support for a genetically oriented organic concept of schizophrenia.» J.Nerv.Ment.Dis. **115,** 95 (1952).
HURST, L.A., MUNDY-CASTLE, A.C. und BEERSTECHER, D.M.: «The EEG in manic-depressive psychosis.» J.Ment.Sci. **100,** 220 (1954).
JACKSON, J.H.: «Croonian lectures on the evolution and dissolution of the nervous system.» (The Lancet, 1884), zit. nach LLOPIS, B., Fortschr. Neur.Psychiat. **2**, 106 (1960).

JAKOBSEN, E.: «The pharmacological classification of the central nervous depressants.» J.Phar.Pharmacol. **10**, 279 (1958).
JASPER, H.H. und CRUIKSHAUK, R.M.: «EEG: II. Visual stimulation and the after image as affecting the occipital alpha-rhythm.» J.gen.Psychol. **17**, 29 (1937).
JASPER, H.H.: «Electrical signs of cortical activity.» Psychol. Bull. **39**, 411 (1937).
JASPER, H.H., SOLOMON, P. und BRADLEY, C.: «EEG analyses of behavior problem children.» Am.J.Psychiat. **95**, 641 (1938).
JASPER, H.H., FITZPATRICK, C.P. und SOLOMON, P.: «Analogies and oppsites in schizophrenia and epilepsy.» Electroencephalography and clinical studies. Am.J.Psychiat. **95**, 835 (1939).
JASPER, H.H.: «Diffuse projection systems: the integrative action in unanaesthetized animals.» EEG Clin. Neurophysiol. 1, 305 (1949).
JASPER, H.: Vorgetragen auf dem «Symposium of EEG and Human Psychopharmacology». (Montreal, Juni, 1961).
JUNG, R.: «Das EEG bei der psychiatrischen Schockbehandlung.» Schweiz.Arch.Neur. **66**, 412 (1950).
JUNG, R.: «Neurophysiologische Untersuchungsmethoden, II. Das EEG.» Handbuch der inneren Medizin **V**, 1 (Springer Verlag, 1953).
ITIL, T.: «Elektroencephalographische Befunde zur Klassifikation neurothymoleptischer Medikamente.» Med.exp. **5**, 347 (1961).
KAHN, R.L., GRAUBERT, D. und FINK, M.: «Delusional Reduplication of parts of the body after insulin coma therapy.» J. Hillside hosp. **4**, 134 (1955).
KAMMERER, T., ROHMER, F. und WACKERHEIM, A.: «L'EEG des schizophrènes.» Cahier de Psychiatrie, Suppl. au Strasbourg Médical **10**, 20 (1955).
KASHIWAKURA, Y.: «EEG-metrazol threshold values in endogenous psychoses.» Psychiat.Neur.Jap. **60**, 33 (1958).
KAUFMAN, I.C., MARSHALL, C. und WALKER, H.G.: «Metrazol activated Electroencephalography.» Res.Publ.Ass.Nerv.Ment.Dis. **26**, 476 (1947).
KAUTZ, H.D.: «Report of the Council. Psychotherapeutic drugs.» J. Amer. Med. Ass. **166**, 1040 (1958).
KENNARD, M.A. und WILLNER, D.: «Significance of changes in EEG which result from Shock Therapy.» Am.J.Psychiat. **105**, 40 (1948).
KENNARD, M.A. und LEVY, S.: «The meaning of the abnormal EEG in schizophrenia.» J.Nerv.Ment.Dis. **116**, 413 (1952).
KENNARD, M.A., RABINOVICH, M.S., SCHWARTZMANN, A.E. und FISTER: «Factor of aggression as related to the EEG.» Dis.Nerv.Syst. **17**, 127 (1956).
KENNARD, M.A. und SCHWARTZMANN, A.E.: «A longitudinal study of changes in EEG frequency pattern as related to psychological changes.» J.Nerv.Ment.Dis. **124**, 8 (1956).

KENNARD, M.A. und SCHWARTZMANN, A.E.: «A longitudinal study of electroencephalographic frequency patterns in mental hospital patients and normal controls.» EEG Clin.Neurophysiol. **9,** 263 (1957).
KLEIST, K.: «Die Symptomatik der Schizophrenien im Lichte der Gehirnpathologie.» (Gehirnpathologie, Joh.Ambr.Barth, Leipzig, 1934).
KNOTT, J.R. und GOTTLIEB, J.S.: «Changes in the EEG following insulin shock therapy.» Arch.Neurol. & Psychiat. **50,** 535 (1943).
KNOTT, J.R. und INGRAM, W.R.: «EEG in cats with thalamic, hypothalamic and mesencephalic lesions.» EEG Clin.Neurophysiol. **3,** 373 (1951).
KRUEGER, E.G. und WAYNE, H.L.: «Clinical and electroencephalographic effects of prefrontal lobotomy and topectomy in chronic psychoses.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **67,** 661 (1952).
LAMBERT, P., MAUREL, H. und PERRIN, J.: «Pratique thérapeutique de quelques dérivés récents de la phénothiazine utilisés en psychiatrie.» Numéro spécial de la Revue Lyonnaise Méd. **15** (1960).
de LATIL, P.: «Das Phasotron.» (Panorama, Mai 1962).
LEMERE, F.: «The significance of individual differences in the Berger-rhythm.» Brain **59**, 366 (1936).
LEMERE, F.: «Effects on EEG of various agents used in treating schizophrenia.» J.Neurophysiol. **1,** 590 (1938).
LEMERE, F.: «Cortical energy production in the psychoses.» Psychosom. Med. **3,** 152 (1941).
LENNOX, W.G., GIBBS, F.A. und GIBBS, E.L.: «The inheritance of cerebral dysrhythmia and epilepsy.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **44,** 1155 (1940).
LEVY, N.A., SEROTA, H.M. und GRINKER, R.R.: «Disturbance in Brain function following EST: EEG and clinical studies.» Arch.Neur. & Psychiat. **47,** 1009 (1942).
LIBERSON, W.T., JASPER, H.H. und ANGUS, L.R.: «Functional Electroencephalography in mental disease.» Read at the 99th annual meeting Am. Ass.Psychiat. (1943).
LIBERSON, W.T.: «Functional Electroencephalography in mental disorders.» Dis.Nerv.Syst. **5**, 1 (1945) a.
LIBERSON, W.T.: «Problem of sleep and mental disease.» Dig.Neurol.Psychiat. **13**, 93 (1945) b.
LIBERSON, W.T.: «Effect of tranquillizing drugs on EEG.» EEG Clin. Neurophysiol. **8**, 523 (1956).
LOOMIS, A.L., HARVEY, F.N. und HOBART, G.: «Further observations on the potential alpha-rhythms of the cerebral cortex during sleep.» Science (N.Y.) **II,** 198 (1935).
LOOMIS, A.L., HARVEY, F.N. und HOBART, G.: «Distribution of disturbance patterns in the human EEG with special reference to sleep.» J.Neurophysiol. **1,** 413 (1938).
LYKETSOS, G., BELINSON, L. und GIBBS, F.A.: «EEGs of nonepileptic

psychotic patients awake and asleep.» Arch.Neurol. **69,** 707 (1953).
MAGOUN, H.W.: «An ascending reticular activating system in the brain stem.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **67,** 145 (1952).
MAC MAHON, J.F. und WALTER, W.G.: «The EEG in schizophrenia.» J.Ment.Sci. **84,** 781 (1938).
MERLIS, J.K., GROSSMAN, C. und HENRIKSEN, G.F.: «Comparative Effectiveness of sleep and metrazol-activated EEG.» EEG Clin.Neurophysiol. **3,** 71 (1951).
MEYER-MICKELEIT, R.W.: «EEG und Klinik. Das EEG beim Elektrokrampf des Menschen.» Arch.Psychiat.u.Z.Neur. **183,** 12 (1949).
MONNIER, M.: «L'organisation des fonctions psychiques à la lumière de l'EEG.» Schweiz.Arch.Neur. **66,** 387 (1950).
MONNIER, M.: «Topic action of psychotropic Drugs on the electrical activity of cortex, Rhinencephalon and Mesodiencephalon.» Psychotropic Drugs (Elsevier Publ.Co. Amsterdam 1957).
MORISON, R.S., DEMPSEY, E.W. und MORISON, B.R.: «Cortical responses from electrical stimulation of the brain stem.» Am.J.Physiol. **131,** 732 (1941).
MORUZZI, G. und MAGOUN, H.W.: «Brain stem reticular formation and activation of the EEG.» EEG Clin.Neurophysiol. **1,** 455 (1949).
MOSOVICH, A. und KATZENELBOGEN, S.: «Elektroshock therapy. Clinical and EEG studies.» J.Nerv.Ment.Dis. **107,** 517 (1948).
MÜLLER, M.L.: «Die Ergebnisse der EEG-Forschung in ihrer Bedeutung für die Psychologie.» Dissertation, Universität München (1959).
Mc NEEL, B.H. et al.: «Parallel psychological, psychiatric, and physiological findings in schizophrenic patients under insulin shock treatment.» Am. J.Psychiat. **98,** 422 (1941).
OSTOW, M. und OSTOW, M.: «Bilaterally synchronous paroxysmal slow activity in the EEG of nonepileptics.» J.Nerv.Ment.Dis. **103,** 346 (1946).
OSTOW, M.: «Psychic function and the EEG.» Arch.Neur. 64, 385 (1950).
PACELLA, B.L., BARRERA, S.E. und KALINOWSKI, L.B.: «Variations in EEG associated with electroshock treatment.» Arch.Neur. & Psychiat. **47,** 367 (1942).
PACELLA, B.L. und BARRERA, S.E.: «Spontaneous convulsions following convulsive shock therapy.» Am.J.Psychiat. **101** (1944-45).
PAULING, L.: «The molecular basis of genetics.» Am.J.Psychiat. **113,** 492 (1956).
POLVAN, N.: «A neuropsychiatric revision on account of the results obtained with phenothiazine derivates in mental diseases.» Med. Exp. **5.** 239 (1961).
PROCTOR, L.D. und GOODWIN, J.E.: «Comparative EEG observations following ES therapy using raw 60 cycle alternating and unidirectional fluctuating current.» Am.J.Psychiat. **99** (1942).
PROCTOR, L.D. und GOODWIN, J.E.: «Clinical and electrophysiological

observations following electroshock.» Am.J.Psychiat. **101,** 797 (1945).
RADO, S.: «Adaptational psychodynamics in changing concepts of psychoanalytic medicine.» (Grune & Stratton Inc., N.Y., 1956).
RICHTER, D.: «Schizophrenie, somatische Gesichtspunkte.» (Georg Thieme, Stuttgart, 1957).
RIEBELING, C.: «Pathophysiologie der Psychosen.» Fortschr.Neurol.Psychiat. **11,** 579 (1957).
RIEBELING, C.: «Pathophysiologie der Psychosen.» Fortschr.Neurol.Psychiat. **8,** 427 (1959).
RINALDI, F.: «The Experimental electroencephalographic approach to psychopharmacology.» «Psychiat.Res.Reports **4,** April 1956.
RINKEL, M., de SHON, J., HYDE, R.W. und SOLOMON, H.C.: «Experimental schizophrenia — like symptoms.» Am.J.Psychiat. **108**, 572 (1952).
ROMANO, J. und ENGEL, G.L.: «Delirium. I. EEG data.» Arch.Neurol. Psychiat., Chicago, **51**, 356 (1944).
ROTH, M.: «Changes in the EEG under barbiturate anaesthesia produced by electro-convulsive treatment and their significance for the theory of ECT-action.» EEG Clin.Neurophysiol. **3,** 261 (1951).
ROTH, M., KAY, D.W.K., SHAW, S. und GREEN, J.: «Prognosis and pentothal induced EEG changes in ECT.» EEG Clin.Neurophysiol. **9,** 225 (1957).
RUBIN, M.A. und TURNER, E.: «Effect of hyperventilation on EEG of schizophrenic and nonpsychotic subjects.» Arch.Neurol.Psychiat., Chicago, **48,** 968 (1942 a).
RUBIN, M.A. und TURNER, E.: «Blood-sugar level and influence of hyperventilation on slow activity in EEG.» Proc.Soc.exp.biol.N.Y. **50**, 270 (1942 b).
RUBIN, M.A., MALAMUD, W. und HOPE, J.M.: «The EEG and psychopathological manifestations in schizophrenia as influenced by drugs.» Psychosom.Med. **4,** 355 (1942).
SEM-JACOBSEN, C.W.: «EEG rhythms from the depth of the frontal lobes in 60 psychotic patients.» EEG Clin.Neurophysiol. **7**, 193 (1955).
SEM-JACOBSEN, C.W., PETERSEN, M.C., LAZARTE, J.A., DODGE, H. W. und HOLMAN, C.B.: «Intracerebral electrographic recordings from psychotic patients during hallucinations and agitation.» Am.J.Psychiat. **112,** 278 (1955).
SEM-JACOBSEN, C.W., PETERSEN, M.C., DODGE, H.W., LYNGE, H.U., LAZARTE, J.A. und HOLMAN, C.B.: «Intracerebral electrographic study of 93 psychotic patients.» Acta Psychiat. **106,** 222 (1956).
SAUL, L.J., DAVIS, H. und DAVIS, P.A.: «Psychologic correlation with the EEG.» Psychosom.Med. **11,** 361 (1949).
SHAGASS, C.: «Attempt to correlate occipital alpha-frequency with performance on mental ability test.» J.exp.Psychol. **36,** 88 (1946).
SHAGASS, C.: «The sedation threshold. A method for estimating tention in psychiatric patients.» EEG Clin.Neurophysiol. **6,** 221 (1954).

SHINNERS, B.M., HAMBY, W.B. und KRAUSS, R.: «The electrical activity of the thalamus and cortical remnants in a case of schizoencephaly.» EEG Clin.Neurophysiol. **1,** 522 (1949).
SHIRAHASHI, K.: «EEG study of mental disturbances experimentally induced by LSD 25.» Folia Psychiat.Neurol.Jap. **14,** 140 (1960).
SOLOMON, C.I., BROWN, W.T. und DEUTSCHER, M.: «Electroencephalography in behavior problem children.» Am.J.Psychiat. **101,** 51 (1944)
SCHIMAZONO, Y., OKUMA, T., FUKUDA, T., HIRAI, T. und YAMAMASU, E.: «An EEG study of barbiturate anaesthesia.» EEG Clin.Neurophysiol. **5,** 525 (1953).
SCHNEIDER, J., PERRIN, J. und SIFFERMANN, A.: «Das EEG der mit Phenothiazinderivaten behandelten Geisteskrankheiten.» (Sondernummer: La Revue Lyonnaise de Médecine, Sept.1960).
SCHNEIDER, J., WORINGER, E., THOMALSKE, G. und BROGLY, G.: «Bases électrophysiologiques des mechanismes d'action du Pentothal chez le chat.» Rev.Neurol. **87,** 433 (1952).
SCHNEIDER, J.: «Etude électrographique et électrophysiologique des mechanismes d'action des agents anaesthésiques usuels.» Rev.Neurol. **91,** 428 (1954).
SCHNEIDER, J. und THOMALSKE, G.: «Betrachtungen über den Narkosemechanismus unter besonderer Berücksichtigung des Hirnstammes.» Zbl..Neurochir. **4,** 185 (1956).
SCHNEIDER, J.: «Diskussionsbemerkung in der Konferenz» «EEG and human psychopharmacology». Montreal (Juni 1961).
SCHREBER, D.P.: «Memories of my nervous illness.» (R.A. Hunter, Darson, London, 1955).
SCHÜTZ, E. und MÜLLER-LIMROTH, H.W.: «Elektroencephalographische Befunde bei geistig rückständigen Kindern.» Nervenarzt **23,** 455 (1952).
SULZBACH, W., TILLOTSON, R.J., GUILLEMIN, V.I. und SUTHERLAND, G.F.: «A consideration of some experience with EST in mental disease, with special regard to various to psychosomatic phenomena and to certain electrotechnical factors.» Am.J.Psychiat. **99,** 519 (1943).
STEWARD, L.F.: «Chlorpromazine: Use to activate electroencephalographic seizure patterns.» EEG Clin.Neurophysiol. **9,** 427 (1957).
STRAUSS, H. und WECHSLER, I.S.: «Clinical and electroencephalographic studies of changes of cerebral function associated with variations in the blood-sugar.» Am.J.Psychiat. **102,** 34 (1945).
TERZIAN, H.: «Studio electroencefalografico dell'azione centrale del largactil.» Rass.neurol.vegetat. **4/5,** 211 (1952).
TERZIAN, H.: «Etude expérimentale de l'action de la Reserpine (Serpasil) sur les structures nerveuses centrales.» Encéphale **45,** 835 (1956).
THUILLIER, J.E.: «Classification of psychotropic drugs.» Psychopharmacologic Frontiers (Little Brown, Boston/Toronto, 1959) 241.
TRAVIS, L.E. und HALL, M.: «The effect of visual after-sensation upon

brain potential patterning under different degrees of attention.» J.Exp. Psychol. **22,** 472 (1938).
ULETT, G., MOWRER, M. und SILA, B.: «Recent advances in biological psychiatry.» (Grune & Stratton Inc., N.Y., 1960).
WALSCH, E.G.: «Visual attention and the alpha-rhythm.» J.Physiol. **120,** 155 (1953).
WALTER, W.G.: «Electroencephalography in cases of mental disorder.» J.Ment.Sci. **88,** 110 (1042).
WEINLAND, W.L. und WEINLAND, G.: «EEG und Klinik: Über EEG-Beobachtungen beim Insulinschock.» Arch.Psychiat.u.Z.Neurol. **183,** 34 (1949).
WIKLER, A.: «Clinical and electroencephalographic studies on the effects of mescaline, N-allylnormophine and morphine in man.» J.Nerv.Ment.Dis **120,** 157 (1954).
WILLIAMS, D.: «The significance of an abnormal EEG.» J.Neurol.Psychiat. **4,** 257 (1941).
WILLIAMS, D. und PARSONS-SMITH, G.: «Thalamic activity in stupor.» Brain **74,** 377 (1951).
WIRTH, W., GOSSWALD, U., HÖRLEIN, K., RISSE, H. und KREISKOTT, H.: «Zur Pharmakologie acylierter Phenothiazin-Derivate.» Arch.int. pharmacodyn. CXV, Nr. 1/2 (1958).
WYCIS, H.T., LEC, A.J. und SPIEGEL, E.A.: «Simultaneous thalamic and cortical (scalp) potentials in schizophrenics and epileptics.» Confinia Neur., Basel, **9,** 264 (1949).
YEAGER, C., SIMON, A., MARGOLIS, L.H. und BURCH, N.R.: «EEG studies in posthypoglycemic coma.» J.Nerv.Ment.Dis. **118,** 435 (1953).